



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

**Зам. главного редактора
Колбин А.С.**

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ахмадьяр Н.С.	Морозова Т.Е.
Ашихмин Я.И.	Незнованов Н.Г.
Батуринов В.А.	Омельяновский В.В.
Верлан Н.В.	Решетько О.В.
Вольская Е.А.	Спаский А.А.
Гуревич К.Г.	Сычев Д.А.
Елисеева Е.В.	Ушколова Е.А.
Звартау Э.Э.	Фитильев С.Б.
Зурдинова А.А.	Фролов М.Ю.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Кетова Г.Г.	Чеберда А.Е.
Красильникова А.В.	Чельцов В.В.
Крысанов И.С.	Явелов И.С.

Выпускающая группа

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-oki.ru

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 29.11.2021.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

Журнал выходит с 2001 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций, номер свидетельства о регистрации
ПИ № ФС77-80351.

ISSN 2588-0519

Журнал включен в перечень ВАК.

Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис»
или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Hospital-Apteka.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Больничная аптека
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Oki.ru
Центр Фармакоэкономических Исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К.3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономическое обоснование скрининга
на мукополисахаридоз I типа у детей групп риска
Крысанов И. С., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю.4

Социально-экономическое бремя полипозного риносинусита
в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба
Крысанов И. С., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю.16

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Взаимодействие пищевых продуктов и лекарственных средств
как фактор риска развития лекарственно индуцированных заболеваний:
эпидемиология, факторы риска,
потенциальные механизмы развития взаимодействий
Переверзев А. П., Остроумова О. Д.31

Ассоциации CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A и 3435C>T с эффективностью
и безопасностью фармакотерапии острого психотического эпизода
у подростков в течение 28 дней
*Иващенко Д. В., Буромская Н. И., Шиманов П. В., Дейч Р. В.,
Настович М. И., Акмалова К. А., Качанова А. А., Гришина Е. А.,
Савченко Л. М., Шевченко Ю. С., Сычев Д. А.*39

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий
к антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения
Соколов А. В., Липатова Т. Е., Решетько О. В. 50

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза с использованием
теории игр
Лучинин А. С., Стругов В. В.57

Оценка технологий здравоохранения: факторы, влияющие на результаты
исследований
Кожанова И. Н.64

Клинико-экономические аспекты применения глюкометров OneTouch
для скрининга сахарного диабета
Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю.73



EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.

Scientific editor:
Belousov D.Yu.

Editorial Board

Akhmadyar N.S.	Neznanov N.G.
Ashikhmin Y.I.	Omelyanovskii V.V.
Baturin V.A.	Reshetko O.V.
Cheberda A.E.	Spassky A.A.
Cheltsov V.V.	Sychev D.A.
Fitilev S.B.	Ushkalova E.A.
Frolov M.Yu.	Verlan N.V.
Gurevich K.G.	Volskay E.A.
Karpov O.I.	Yavelov I.S.
Ketova G.G.	Yeliseyeva E.V.
Khokhlov A.L.	Zuridinova A.A.
Krysanov I.S.	Zvartau E.E.
Morozova T.E.	

Graduate group

Afanasyeva Elena
CEO in LLC «Publishing house OKI»
subscription
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
site: www.izdat-oki.ru

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

NEICON (Elpub lab)
Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print: 29.11.2021
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: LLC "Publishing house OKI"
Published since 2001.

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media. The number of the certificate of registration ПИ № ФС77-80351.

ISSN 2588-0519

The journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of Russian Federation.

You can subscribe via the «Agency «Book-Service» or the catalog «Press of Russia» — **Index 45071**

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

Sites

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Hospital Pharmacy
Antibiotics and Chemotherapy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-OKI.ru

Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK3

PHARMACOECONOMICS

Clinical and economic justification of screening for mucopolysaccharidosis type I in children at groups of risks

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu4

A social-economic burden of rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma and influence of dupilumab

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu16

DRUGS SAFETY

Food-drug interaction as a risk factor of drug-induced diseases: epidemiology, risk factors, potential mechanisms of interaction

Pereverzev AP, Ostroumova OD31

Associations of CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A and 3435C>T with effectiveness and safety of pharmacotherapy for acute psychotic episodes in adolescents over 28 days

Ivaschenko DV, Buromskaya NI, Shimanov PV, Deitsch RV, Nastovich MI, Akmalova KA, Kachanova AA, Grishina EA, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA.....39

CLINICAL PHARMACOLOGY

Evaluation of adherence of patients with atrial fibrillation to anticoagulant therapy at the outpatient stage of treatment

Sokolov AV, Lipatova TE, Reshetko OV50

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Optimization of chronic lymphocytic leukemia treatment using game theory

Luchinin AS, Strugov VV.....57

Health technology assessment: factors affecting the results

Kozhanova IN64

Clinical and economic aspects of the use of OneTouch glucose meters for the screening of diabetes mellitus

Cheberda AE, Belousov DYU.....73



Дорогие друзья!

Рад приветствовать вас на страницах очередного, третьего номера нашего журнала, выходящего в год его двадцатилетия. Как и в предыдущих двух юбилейных выпусках, мы постарались и в этом номере следовать традициям нашего издания и предложить вашему вниманию материалы на самые актуальные темы клинической фармакологии.

И, традиционно, мы не обходим вниманием вопросы безопасности применения лекарственных средств. Но, при этом, акценты делаем на современных данных исследований фармакогенетики, поскольку именно они позволяют нам понять вариации, в том числе, метаболизма лекарственных препаратов, например, с участием системы цитохрома P450, и разработать оптимальные пути их применения. Две интереснейшие работы сегодня предлагаем вам для дискуссии: оценка возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов CYP2D6, CYP3A4/5 и ABCB1 с эффективностью и безопасностью фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом (группа авторов под руководством чл.-корр. РАН, профессора Д.А. Сычева) и данные, касающиеся влияния продуктов питания на абсорбцию и метаболизм лекарственных средств, а также возможные механизмы взаимодействия (доц. А.П. Переверзев и проф. О.Д. Остроумова).

Ещё одна важная работа посвящена вопросам комплаентности наших пациентов в амбулаторных условиях. К сожалению, международные исследования убедительно демонстрируют, что в лечении хронических заболеваний наши больные только на 30–40 % выполняют врачебные рекомендации. Но, очевидно, что успех во влиянии на прогноз, качество жизни мы можем достичь только в случае полноценного сотрудничества врача и пациента. В реальной клинической практике приверженность пациентов с фибрилляцией предсердий к оральным антикоагулянтам (ОАК) остаётся на низком уровне, несмотря на наличие клинических рекомендаций. Поэтому оценка факторов, влияющих на соблюдение режима приёма ОАК, и разработка стратегий по его улучшению является, безусловно, важнейшей задачей (асс. А.В. Соколов, проф. Т.Е. Липатова и проф. О.В. Решетько).

Методологические аспекты исследований по оценке технологий здравоохранения, прикладные фармакоэкономические работы, касающиеся ряда современных лекарственных препаратов, нестандартные методики выбора затратно-эффективных лекарственных препаратов — вот далеко не полный перечень вопросов, которые освещены на страницах номера.

Спасибо, что продолжаете оставаться с нами! Удачной работы над сегодняшним материалом!

С уважением,

Сергей Кенсаринович Зырянов
Главный редактор журнала
«Качественная клиническая практика»

Клинико-экономическое обоснование скрининга на мукополисахаридоз I типа у детей групп риска

Крысанов И. С.^{1,2}, Крысанова В. С.^{1,3,4}, Ермакова В. Ю.^{1,2,3}

¹ — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

² — ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Москва, Россия

³ — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия

Аннотация. Введение. Мукополисахаридоз I типа (МПС I типа) характеризуется значительной клинической гетерогенностью в отсутствии специфических симптомов, что обуславливает трудности его своевременной диагностики. Углубленный скрининг на МПС I типа у детей направлен на раннее выявление и своевременное назначение заместительной ферментной терапии. Целью настоящего исследования была клинико-экономическая оценка целесообразности скрининга на МПС I типа у детей групп риска. Материалы и методы. Разработана модель для оценки социально-экономического бремени МПС I типа с расчётом затрат на лечение как диагностированных, так и недиагностированных пациентов из групп риска (гепатомегалия и спленомегалия, юношеский [ювенильный] артрит, грыжа паховая и пупочная, кифоз (кифосколиоз), остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника) с учётом популяции по каждой группе. Определены с позиции «Общество»: прямые медицинские (затраты на фармакотерапию, амбулаторное наблюдение, плановое стационарное лечение, лечение осложнений в круглосуточном/дневном стационаре, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток; прямые немедицинские (выплаты пособий по инвалидности); не прямые (расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности одного из родителей по уходу за ребенком-инвалидом). Результаты. Средневзвешенные затраты на 1 диагностированного пациента с мягкими формами МПС I с учётом стоимости селективного скрининга составили 405 974,22 руб., что на 184 421,85 руб. меньше, чем на 1 недиагностированного пациента. Ведение и лечение пациентов с мягкими формами МПС I типа позволит в течение одного года сэкономить до 17,7 млн руб., что в свою очередь даст возможность дополнительно провести скрининг у 705 детей групп риска. С учётом размера популяции пациентов с недиагностированными мягкими формами МПС I типа, в настоящее время расходы на данную группу составляют 56,7 млн руб., при этом «перерасход» бюджетных средств при несвоевременной диагностике МПС I типа для этой когорты детей составляет около 22,6 млн руб. в год. Выводы. Селективный скрининг у детей из группы риска по МПС I типа экономически оправдан и будет способствовать своевременному началу лекарственной терапии для предупреждения инвалидизации и развития осложнений.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа; скрининг; стоимость болезни; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическое обоснование скрининга на мукополисахаридоз I типа у детей групп риска. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):4-15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-4-15>

Поступила: 10 июля 2021 г. **Принята:** 15 июля 2021 г. **Опубликована:** 20 июля 2021 г.

Clinical and economic justification of screening for mucopolysaccharidosis type I in children at groups of risks

Krysanov IS^{1,2}, Krysanova VS^{1,3,4}, Ermakova VYu^{1,2,4}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

² — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Moscow, Russia

³ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow, Russia

⁴ — State Budgetary Institution of the Moscow region "Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry", Krasnogorsk, Russia

Abstract. Background. Mucopolysaccharidosis Type I (MPS I) has clinical heterogeneity without specific symptoms leading to difficulties with diagnostic on time. In-depth screening for MPS I in children has aim of early detection and timely treatment with an enzyme replacement therapy. Aim. The purpose of this study was to conduct a clinical and economic assessment of the feasibility of screening for MPS I in children at group of risks. Materials and methods. Model for evaluation of the social-economic burden of MPS I with calculation of expenditures has been created. Costs of diagnosed and non-diagnosed patients in group of risks were identified, including direct medical costs (pharmacotherapy, out-patient cure, hospital admission, complications

treatment, hematopoietic stem cell transplantation; direct non-medical (payments for disability); indirect (expenses related to the reduction or loss of the ability to work of one of the parents performing the duties of caring for a disabled child). *Results.* The weighted average cost per 1 diagnosed patient with mild forms of MPS I with selective screening, was 405,974.22 rubles, which is 184,421.85 rubles less vs average cost per 1 undiagnosed patient. The management and treatment of patients with mild forms of MPS I after selective screening will allow saving up to 17.7 million rubles/year, which would possible to additionally screen 705 patients. Taking into account the size of the population of patients with undiagnosed MPS I, currently the costs for this group amount to 56.7 million rubles, while the «overspend» of budget funds for untimely diagnosis of MPS I for this cohort of children is about 22.6 million rubles/year. *Conclusion.* Selective screening for MPS I in children at group of risks is economically proved and can lead to treatment on-time for disability and complications prevention.

Keywords: Mucopolysaccharidosis Type I; screening; cost-of-illness; budget impact analysis

For citation:

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. Clinical and economic justification of screening for type I mucopolysaccharidosis in children at groups of risks. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(3):4-15. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-4-15>

Received: July 10, 2021. **Accepted:** July 15, 2021. **Published:** July 20, 2021

Введение / Introduction

Мукополисахаридоз I типа (МПС I типа) — наследственная лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы и протекающая с различными клиническими проявлениями: задержкой роста, поражением нервной системы, сердечно-лёгочными нарушениями, гепатоспленомегалией, множественными дизостозами и др. По данным Федерального регистра больных редкими (орфанными) заболеваниями [1], распространённость МПС I типа составила 0,07 на 100 тыс. населения. Количество пациентов с установленным диагнозом и входящих в региональные сегменты Федерального регистра составило 101 человек, среди которых высока доля детей (88,9 %). Высокий процент инвалидности при МПС I типа (80,2 %) свидетельствует о поздней диагностике заболевания и несвоевременном начале лечения. Неяркая выраженность симптомов мягких форм МПС I типа приводит к тому, что у значительной доли таких пациентов заболевание не диагностируется долгое время, и такие больные получают лечение не по показаниям, что ведет к нерациональному расходованию средств.

Причиной МПС I типа является мутация в гене IDUA, кодирующем лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу, которая носит аутосомно-рецессивный тип наследования. В настоящее время описано более 200 мутаций в гене IDUA, наиболее частые — Q402X и Q70X [2]. Частота мутации Q402X у пациентов с МПС I типа в России составляет 4 % [3], в европейской популяции — 11–38,8 % [4], в США — 39 % [5]. Частота мутации Q70X в европейской популяции составляет 35 % [6].

Вследствие клинической гетерогенности ранняя диагностика МПС I типа наиболее вероятна при тяжёлом течении заболевания, при мягких формах МПС I типа диагноз устанавливается с большим опозданием в связи со стёртой клинической картиной и отсутствием специфических симптомов [7]. В табл. 1 приведено сравнение возраста появления симптомов и постанов-

ки диагноза для различных форм МПС I типа по данным международного регистра пациентов [8]. Медиана возраста установления диагноза синдрома Шейе, по данным за 2012 г., составляет 9,4 года [9], синдрома Гурлер-Шейе (данные за 2014 г.) в странах Азии — 1,2–13,1; Европы — 0,9–9,4; Латинской Америки — 1,7–8,5; Северной Америки — 1,0–8,3 года.

Таблица 1

Возраст появления симптомов и постановки диагноза при разных формах МПС I типа [7, 8]

Table 1

Time to onset and diagnostic in different forms of MPS Type I [7, 8]

Показатель / Parameter	Синдромы / Syndroms*		
	Гурлер / Hurler	Гурлер-Шейе / Hurler-Scheie	Шейе / Scheie
Возраст появления симптомов, годы	0,5	1,8	5,3
Возраст постановки диагноза, годы	1,0	4	9,4
Задержка диагностики, годы	0,5	2,2	3,1

Примечание: * — представлены медианные значения.

Note: * — Medians.

Для мягких форм характерны тугоподвижность и контрактуры суставов, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и уха, пупочные грыжи, гепатомегалия и др. [10, 11]. В целом, при мягких формах МПС I типа меньше системных проявлений, чем при тяжёлых формах, и поэтому диагностика мягких форм МПС I типа в педиатрии представляет определённую сложность. В настоящее время в РФ скрининг на МПС I типа массово не применяется, что затрудняет своевременную постановку диагноза и жизнеспасующее лечение. Внедрение программы селективного скрининга в группе риска по МПС I типа должно обеспечить раннее выявление таких больных, правильное наблюдение и своевременное назначение ферментзаместительной терапии.

Целью / Aim настоящего исследования была клинко-экономическая оценка целесообразности внедрения селективного скрининга на МПС I типа у детей из группы риска по данному заболеванию.

Задачи / Tasks:

- Провести анализ публикаций по заболеваемости и распространённости МПС I типа и заболеваний из группы риска;
- Провести анализ затрат на проведение скрининга на МПС I типа у детей из группы риска по данному заболеванию согласно перечню «заболеваний-масок»: R16. Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках, M08. Юношеский [ювенильный] артрит, K40. Грыжа паховая, K42. Грыжа пупочная, M40. Кифоз, M41. Сколиоз (кифосколиоз), Q77. Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника;
- Провести анализ затрат на оказание медицинской помощи пациентам с диагностированным и недиагностированным МПС I типа из группы риска.

Гипотеза исследования / Research hypothesis: проведение углубленного скрининга на МПС I типа у детей группы риска является экономически целесообразным подходом к организации медицинской помощи таким пациентам.

Дизайн исследования / Research design: метод клинко-экономического анализа «стоимость болезни» (англ. cost-of-illness, COI) и анализ влияния на бюджет (англ. budget impact analysis, BIA).

Материалы и методы / Material and methods

В доступных источниках (электронные базы данных Кокрановской библиотеки, MEDLINE и Embase, российская информационно-аналитическая система eLIBRARY.ru.) был проведён поиск работ, посвящённых оценке заболеваемости и распространённости, подходам к оказанию медицинской помощи при МПС I типа и заболеваниях из группы риска в мире и в России. Разработана модель для оценки социально-экономического бремени МПС I типа с расчётом затрат на ведение и лечение пациентов. Оценивалась численность целевой популяции, в частности недиагностированной когорты пациентов с мягкими формами МПС I типа, также была оценена популяция пациентов с заболеваниями группы риска.

Было принято во внимание, что частота заболевания составляет 1 на 100 тыс. новорождённых [1]. Размер недиагностированной популяции пациентов с МПС I типа основан на статистических данных [12] по рождаемости за последние 19 лет с учётом средней продолжительности жизни пациентов с мягкими формами МПС I. Доля пациентов со скрытыми («мягкими») формами МПС I типа составляет около 39 % [13].

Для оценки экономических потерь, связанных с недиагностированным МПС I типа, был выполнен расчёт затрат на лечение «заболеваний-масок».

С учётом позиции исследования «общество» в анализ были включены следующие виды затрат:

- прямые медицинские (затраты на базовую лекарственную терапию, амбулаторное наблюдение, плановое стационарное лечение, лечение осложнений в условиях круглосуточного/дневного стационара или с применением высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК));
- прямые немедицинские (выплаты пособий в результате стойкой утраты трудоспособности (инвалидизации), социальная поддержка инвалидов);
- не прямые (расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности одного из родителей, выполняющего обязанности по уходу за ребёнком-инвалидом, инвалидом I-м группы).

Формула для определения общих затрат:

$$\text{Cost} = \text{DC}_m + \text{DC}_{nm} + \text{IC}$$

где: *Cost* — общая стоимость;
DC_m (medical Direct Costs) — прямые медицинские затраты;
DC_{nm} (non-medical Direct Costs) — прямые немедицинские затраты;
IC (Indirect Costs) — не прямые затраты.

Используя элементы методики утверждённых рекомендаций по проведению анализа влияния на бюджет [14], дополнительно проведен анализ динамики стоимости МПС I типа при расширении скрининга. Определены лекарственные препараты, перечень специалистов для амбулаторного наблюдения и частота посещения [15, 16]. Ряд осложнений МПС I типа требует хирургического вмешательства (ВМП). Проведение ТГСК рекомендовано пациентам с МПС I типа до достижения возраста 2,5 года при нормальных или субнормальных показателях интеллектуального развития [1]. Определено среднее значение норматива — 2 853 193,00 руб., принято допущение, что средняя частота ТГСК в течение 1 года составит 8,9 % [17].

При оценке средневзвешенных затрат на заболевание из группы риска учтены прямые медицинские затраты на амбулаторное ведение, фармакотерапию, стационарную помощь и лечение осложнений с применением ВМП. Затраты на амбулаторную помощь и лекарственные препараты рассчитаны по стандартам [18, 19]. Затраты на ряд специфических тестов определены по стоимости платных услуг [20, 21]. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Затраты на селективный скрининг при гепато- и спленомегалии

Table 2

Costs of screening in hepatomegaly and splenomegaly

Показатель / Parameter	Тариф, руб. / Tariff, RUB	Источник данных / Source
Микроскопическое исследование осадка мочи	10,18	[22]
Исследование осадка мочи на анализаторе	45,087	
Микроскопическое исследование осадка мочи (подсчёт количества форменных элементов мочи (лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров) в камере)	144,77	
Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	6,472	
Определение активности хитотриозидазы в плазме или в пятнах высушенной крови	2 000	[20]
Скрининг-тест на ЛБН (определение концентрации лизосфинголипидов в пятнах высушенной крови)	1 050	
Скрининг-тесты на ЛБН (определение активности лизосомных ферментов в пятнах высушенной крови: в-D-глюкозидаза, а-D-глюкозидаза, а-L-идуридаза, сфингомиелиназа, галактоцереброзидаза, а-галактозидаза)	2100	
Определение концентрации церулоплазмينا в сыворотке	600	
Частые мутации в гене АТР7В (болезнь Вильсона-Коновалова, МIM 277900)	3500	
Анализ спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией	8 060	[21]

Примечания: ЛБН — лизосомальные болезни накопления; ОМС — обязательное медицинское страхование.

Notes: ЛБН — Lysosomal storage diseases ОМС — Obligatory medical insurance.

Таблица 3

Затраты на терапию ГИБП при юношеском артрите

Table 3

Costs of biological therapy in juvenal arthritis

Лекарственный препарат / Drug	Кратность введения / Frequency	Тариф, руб. / Tariff, RUB	Итого, руб. / Total, RUB
Адалимумаб / Adalimumab			
1-е введение	1	129 996,95	7 804,78
Последующие введения	5	650 481,03	
Этанерцепт / Etanercept			
1-е введение	1	129 996,95	15 610,55
Последующие введения	11	1 431 058,27	
Тоцилизумаб / Tocilizumab			
1-е введение	1	129 996,95	1 077 128,10
Последующие введения	11	1 431 058,27	
Канакинумаб / Canakinumab			
1-е введение	1	129 996,95	113 154,91
Последующие введения	2	260 192,41	

Для пациентов с юношеским артритом рассматривались затраты на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (табл. 3) с учётом режима дозирования в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению [23]. Частота назначения препаратов была установлена в соответствии со стандартом [19].

Затраты на базовую лекарственную терапию определены по Государственному реестру предельных отпускных цен [24], с учётом средневзвешенного размера предельной оптовой надбавки (11,39 %) и НДС (10 %) [25, 26]. Для препаратов, не включённых в перечень ЖНВЛП, расчёт затрат проведен на основании данных «ФАРМ-индекс» [27]. Затраты на амбулаторную помощь рассчитывались по тарифам [28] на 1 обращение в амбулаторных условиях — 1 505,10 руб. из расчёта 4 обращения в год.

Затраты на стационарное лечение рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного/дневного стационара [29, 30] (табл. 4) по формуле:

$$C = H \times K3 \times PK$$

где: *C* — средняя стоимость законченного случая госпитализации;
H — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации;
K3 — коэффициент затратоёмкости КСГ;
PK — поправочный коэффициент (для дневного стационара — 0,6, для круглосуточного стационара — 0,65).

Средние затраты на ВМП определены на основе [16] с учётом частоты для мягких форм МПС I типа в 10 %.

Учёт прямых немедицинских затрат предусматривал размеры пенсий по инвалидности и социальную поддержку инвалидов [31] по о частоте инвалидизации (80,2 %, среди которых пациенты детского возраста 72,5 %, инвалиды 1-й группы — 42,9 %, инвалиды 2-й группы — 42,9 %, инвалиды 3-й группы — 14,3 %) [1].

Непрямые (косвенные) затраты рассчитывались как потери валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие нетрудоспособности одного из родителей, исходя из подушевого ВВП 749 813,04 руб. [12].

Было рассчитано общее экономическое бремя для диагностированной и недиагностированной популяции пациентов с МПС I типа по формуле:

$$Bur = N \times Cost$$

где: *Bur* — экономическое бремя рассматриваемой патологии, руб.;
N — количество пациентов, чел.;
Cost — средневзвешенные затраты на ведение и лечение 1 пациента с диагностированным и недиагностированным МПС I типа, руб.

Результаты / Results

Размер популяции пациентов с диагностированным МПС I типа — 101 человек [1]. Ориентировочная численность популяции недиагностированных пациентов с мягкими формами МПС I типа, рождённых за последние 19 лет, оценивается в 96 человек.

Таблица 4

Затраты на стационарное лечение

Table 4

Hospitalization costs

Показатель / Parameter	КСГ / DRG	КЗ / CC	Источ- ник / Source	Итого, руб. / Total, RUB
1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (базовая ставка)	-	-	[16, 25]	24 298,50
1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в условиях дневного стационара (базовая ставка)	-	-		13 356,90
Плановое стационарное лечение пациентов с МПИС I типа				
Редкие генетические заболевания	№ 353 st36.002	3,5	[29]	85 044,73
Лечение осложнений МПИС I типа в условиях круглосуточного стационара				
Грыжесечение				
Операции по поводу грыж, дети (уровень 1)	№ 50 st10.005	0,88	[29]	21 382,68
Операции по поводу грыж, дети (уровень 2)	№ 51 st10.006	1,05		25 513,42
Операции по поводу грыж, дети (уровень 3)	№ 52 st10.007	1,25		30 373,12
Операции по поводу грыж, взрослые (уровень 1)	№ 323 st32.013	0,86		20 896,71
Операции по поводу грыж, взрослые (уровень 2)	№ 324 st32.014	1,24		30 130,13
Операции по поводу грыж, взрослые (уровень 3)	№ 325 st32.015	1,78		43 251,32
Средневзвешенное значение тарифа				26 385,74

Таблица 4 (продолжение)

Затраты на стационарное лечение

Table 4

Hospitalization costs

Показатель / Parameter	КСГ / DRG	КЗ / CC	Источ- ник / Source	Итого, руб. / Total, RUB
Тонзиллэктомия				
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 2)	№ 205 st20.006	0,91	[29]	22 111,63
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 4)	№ 207 st20.008	1,35		32 802,97
Средневзвешенное значение тарифа				27 457,30
Оперативное вмешательство по поводу карпального синдрома				
Операции на периферической нервной системе (уровень 1)	№ 115 st16.009	1,41	[29]	34 260,88
Отит, аденоидит				
Средний отит, мастоидит, нарушения вестибулярной функции	№ 201 st20.002	0,47	[29].	11 420,29
Другие болезни уха	№ 202 st20.003	0,61		14 822,08
Другие болезни и врождённые аномалии верхних дыхательных путей, симптомы и признаки, относящиеся к органам дыхания, нарушения речи	№ 203 st20.004	0,71		17 251,93
Средневзвешенное значение тарифа				14 498,10
Пневмонии, бронхиты				
Пневмония, плеврит, другие болезни плевры	№ 225 st23.004	1,28	[29]	31 102,07
Бронхит необструктивный, симптомы и признаки, относящиеся к органам дыхания	№ 254 st27.010	0,75		18 223,87
Средневзвешенное значение тарифа				24 662,97
Судорожный синдром				
Эпилепсия, судороги (уровень 1)	№ 92 st15.005	0,96	[29]	23 326,56
Эпилепсия, судороги (уровень 2)	№ 104 st15.018	2,3		55 886,54
Средневзвешенное значение тарифа				39 606,55
Лечение осложнений МПС I типа в условиях дневного стационара				
Отиты, нейросенсорная тугоухость				
Болезни уха, горла, носа	№ 97 ds20.001	0,74	[29]	9 884,11
Бронхит, пневмонии				
Болезни органов дыхания	№ 111 ds23.001	0,9	[29].	12 021,21
Судорожный синдром				
Болезни нервной системы, хромосомные аномалии	№ 39 ds15.001	0,98	[29]	13 089,76
Снижение остроты зрения, помутнение роговицы и другие офтальмологические проблемы				
Болезни и травмы глаза	№ 103 ds21.001	0,39	[29]	5 209,19
Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	№ 152 ds36.002	0,56		7 479,86
Средневзвешенное значение тарифа				6 344,53
Ортопедические проблемы: боли в ногах, нарушение ходьбы, деформация нижних конечностей, сколиоз				
Заболевания опорно-двигательного аппарата, травмы, болезни мягких тканей	№ 122 ds29.004	1,05	[29]	14 024,75
Регресс навыков, когнитивные нарушения				
Болезни нервной системы, хромосомные аномалии	№ 39 ds15.001	0,98	[29]	13 089,76

Таблица 4 (продолжение)

Затраты на стационарное лечение

Table 4

Hospitalization costs

Показатель / Parameter	КСГ / DRG	КЗ / CC	Источ- ник / Source	Итого, руб. / Total, RUB
Стоматологические проблемы: зубная боль				
Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей, врождённые аномалии лица и шеи, дети	№ 116 ds26.001	0,98	[29]	13 089,76
Кардиологические нарушения, гипертензия, нарушение ритма и проводимости				
Болезни системы кровообращения, дети	№ 17 ds07.001	0,98	[29]	13 089,76
Болезни системы кровообращения, взрослые	№ 34 ds13.001	0,8		10 685,52
Средневзвешенное значение тарифа				12 822,89
Стационарное лечение пациентов с остеохондродисплазией				
Приобретённые и врождённые костно-мышечные деформации	№ 264 st29.001	0,99	[29]	24 055,51
Редкие генетические заболевания	№ 353 st36.002	3,5		85 044,73
Стационарное лечение пациентов с гепато- и спленомегалией				
Болезни органов пищеварения, дети	№ 110 ds22.002	0,89	[29]	11 887,641
Болезни печени, невирусные (уровень 1)	№ 19 st04.003	0,86		20 896,71
Стационарное лечение пациентов с юношеским (ювенильным) артритом				
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов	№ 154 ds36.004	9,74	[29]	130 096,21
	№ 354 st36.003	5,35		129 996,95
Воспалительные артропатии, спондилопатии, дети	№ 220 st22.003	1,85		44 952,22
Стационарное лечение пациентов с кифозом и сколиозом				
Плановое стационарное лечение				
Болезни и травмы позвоночника, спинного мозга, последствия внутричере- репной травмы, сотрясение головного мозга	№42 ds16.001	0,94	[29]	12 555,49
Дорсопатии, спондилопатии, остеопатии	№ 109 st16.003	0,68		16 522,98
Оперативное лечение в условиях круглосуточного стационара				
Операции на костно-мышечной системе и суставах (уровень 4)	№ 275 st29.012	2,42	[29]	58 802,36
Операции на костно-мышечной системе и суставах (уровень 5)	№ 276 st29.013	3,15		76 540,26
Средневзвешенное значение тарифа				67 671,31
Стационарное лечение пациентов с паховыми и пупочными грыжами				
Плановое стационарное лечение				
Болезни органов пищеварения, дети	№ 110 ds22.002	0,89	[29]	11 887,64
Другие болезни органов пищеварения, дети	№ 219 st22.002	0,39	[29]	9 476,41
Оперативное лечение в условиях круглосуточного стационара				
Детская хирургия (уровень 1)	№ 46 st10.001	2,95	[29]	71 680,56 Р
Детская хирургия (уровень 2)	№ 47 st10.002	5,33		129 510,98 Р
Операции по поводу грыж, дети (уровень 1)	№ 50 st10.005	0,88		21 382,68 Р
Операции по поводу грыж, дети (уровень 2)	№ 51 st10.006	1,05		25 513,42 Р
Операции по поводу грыж, дети (уровень 3)	№ 52 st10.007	1,25		30 373,12 Р
Средневзвешенное значение тарифа				29 484,08

Примечания: КЗ – коэффициент затратоемкости; КСГ — клинико-статистическая группа.

Notes: КЗ – CC-ratio of expenditures; КСГ — DRG — Diagnosed relation group.

Для оценки экономической целесообразности углубленного скрининга был проведён анализ размера популяции пациентов из группы риска по МПС I типа с учётом отечественных данных об их уровне заболеваемости и распространённости.

В работе *Залетиной А.В. и др.*, 2018 г. [32] показано, что среднее значение распространённости остеохондродисплазии с дефектами роста позвоночного столба в 55 регионах РФ составило $0,6 \pm 0,6$ случая на 100 тыс. детского населения. Оценка распространённости гепатоспленомегалии была представлена в работе *Котович М.М. и др.*, 2016 г. [33] в ходе одномоментного исследования 5 178 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет и составила 1,7 на 1000 осмотренных лиц. Также в ходе данной работы проводился анализ причин развития и нозологической структуры гепатолиенального синдрома. При этом среди всех причин гепатоспленомегалии доля заболеваний, в рамках которых может быть проведена дифференциальная диагностика с МПС I типа, составила 38,5 %. Ювенильный артрит является одним из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей [34]. По официальным статистическим данным в 2019 году заболеваемость юношеским артритом среди детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 14,9 случаев на 100 тыс. детского населения (или 3 853 ребёнка) [35], а в возрасте от 15 до 17 лет — 35,9 на 100 тыс. детского населения (или 1 532 подростка) [36].

В 2019 году заболеваемость деформирующими дорсопатиями среди детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 738,1 случаев на 100 тыс. детского населения (или 19 147 ребёнка), а в возрасте от 15 до 17 лет — 1978,6 на 100 тыс. детского населения (или 84 544 подростка). В работе *Ульрих Э.В. и др.*, 2009 г. [37] было показано, что среди врождённых деформаций позвоночника доля сколиозов составляет 2,5 %.

Согласно статистическим данным, в 2019 году заболеваемость болезнями органов пищеварения среди детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 5 966,7 случаев на 100 тыс. детского населения (или 1 547 919 ребёнка) [35], а в возрасте от 15 до 17 лет — 6 353,1 на 100 тыс. детского населения (или 271 463 подростка) [36]. По материалам популяционного исследования, выполненного в Иране, частота пупочных грыж у детей составила около 0,3 % [38]. Паховые грыжи у детей являются одним из частых врождённых хирургических заболеваний, распространённость которого составляет около 5 % среди детского населения, при этом среди числа всех видов грыж у детей паховые составляют 92—95 % [39].

Результаты оценки численности популяции детей из группы риска представлены в таблице 5. Общий размер группы риска по МПС I составил 128 670 детей.

Результаты анализа затрат, связанных с ведением пациентов с диагностированным МПС I типа представлены в таблице 9. Общие затраты на ведение и лечение 1 пациента с синдромом Гурлер составили 1 930 340,85 руб., с синдромом Гурлер-Шейе — 1 121 486,96 руб., с синдромом Шейе — 686 827,77 руб.

Суммарные затраты на всю диагностированную популяцию пациентов с МПС I типа на территории РФ (101 чел.) составили около 157,4 млн руб. в год, без учёта затрат на проведение патогенетической терапии, так как в настоящее время обеспечение больных лекарственным препаратом МНН ларонидаза осуществляется за счёт бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете. С учётом ориентировочного количества пациентов с мягкими формами МПС I типа в РФ (39 человек) общие затраты на данную группу пациентов составляют 38,1 млн руб., из которых более 89 % приходится на пациентов детского возраста. Доля затрат на мягкие формы МПС I типа в общей структуре составила 24 % (табл. 6).

Таблица 5

Результаты оценки популяции пациентов из группы риска по МПС I типа

Table 5

Population of group of risks for MPS Type I

Наименование заболевания/состояния / Illness	Код МКБ-10 / ICD-10	Численность группы риска / Pts in group of risks	
		0—14 лет / Age 0-14 yy	15—17 лет / Age 15-17 yy
Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках	R16	16 979	2 797
Юношеский [ювенильный] артрит	M08	3 853	1 532
Грыжи паховая и/или пупочная	K40	82 040	14 388
	K42		
Кифоз и сколиоз (кифосколиоз)	M40	4 787	2 114
	M41		
Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника	Q77	156	26
Итого		107 814	20 855

Примечание: МКБ — международная классификация болезней.

Note: ICD — International Classification of Diseases.

Результаты анализа затрат на 1 пациента с диагностированным МПС I типа (руб./пациент/год)

Таблица 6

Table 6

Results of costs analysis in diagnosed MPS Type I (RUB/patient/year)

Показатель / Parameter	Синдром Гурлер / Hurler	Синдром Гурлер-Шейе / Hurler-Sceie	Синдром Шейе / Sceie
<i>Прямые медицинские затраты</i>			
Базовая лекарственная терапия	20 243,67	20 243,67	20 243,67
Амбулаторное наблюдение	47 701,04	47 701,04	47 701,04
Плановое стационарное лечение	170 089,47	170 089,47	170 089,47
Лечение осложнений основного заболевания в стационарных условиях	573 881,46	138 482,58	51 645,57
Лечение осложнений с применением ВМП	152 532,42	224 366,57	77 647,63
Проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	253 105,83	0,00	0,00
<i>Суммарные прямые медицинские затраты</i>	<i>1 217 553,89</i>	<i>600 883,33</i>	<i>367 327,38</i>
<i>Прямые немедицинские затраты</i>			
Социальные выплаты	218 948,77	218 948,77	218 948,77
<i>Непрямые затраты</i>			
Недополученный ВВП	493 838,19	301 654,86	100 551,62
Итого	1 930 340,85	1 121 486,96	686 827,77

Примечания: ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь; ВВП — валовый внутренний продукт.
Notes: ВМП — High Technology Aid; ВВП — GDP.

Средневзвешенные затраты на 1 диагностированного пациента с мягкими формами МПС I типа составили 380 874,22 руб.

Результаты анализа затрат, связанных с ведением пациентов с недиагностированным МПС I типа представлены в таблице 7. Среди заболеваний группы риска наибольшие затраты на 1 пациента связаны с юношеским артритом — 1 338 013,56 руб., наименьшие — с паховой и/или пупочной грыжами (78 232,59 руб.). Среднее значение затрат на лечение и ведение 1 пациента с заболеваниями из группы риска составило 387 745,20 руб. При оценке затрат на заболевания из группы риска оценивались только прямые медицинские затраты, доля затрат на «маскирующие» заболевания в общей структуре составила 66 %. Остальная доля пришлась на затраты, связанные с естественным течением МПС I типа (111 148,89 руб.) и непрямые затраты (91 501,97 руб.).

Таким образом, средневзвешенные затраты на 1 недиагностированного пациента с мягкими формами МПС I типа составили 590 396,07 руб. Разница в средневзвешенных затратах на 1 пациента в зависимости от статуса составила 209 521,85 руб.

С учётом размера популяции пациентов с недиагностированными мягкими формами МПС I типа (96 человек), в настоящее время расходы на данную группу составляют 56,7 млн руб. в год. При этом если сопоставить данную сумму с затратами на диагностированную популяцию детского возраста с мягкими формами МПС I типа, которые составили около 34 млн руб. в течение года, то разница составит 22,6 млн руб.

Затраты на 1 пациента с недиагностированным МПС I типа

Таблица 7

Table 7

Costs of 1 nondiagnosed patient in MPS I (RUB/year)

Показатель / Parameter	Средние затраты, руб. / Average costs (RUB)
<i>Затраты на «маскирующие» МПС I типа заболевания</i>	
Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках	101 561,33
Юношеский [ювенильный] артрит	1 338 013,56
Грыжи паховая и/или пупочная	78 232,59
Кифоз и сколиоз (кифосколиоз)	171 245,94
Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника	249 672,58
<i>Средние прямые медицинские затраты на «маскирующие» МПС I типа заболевания</i>	<i>387 745,20</i>
<i>Средневзвешенные затраты, связанные с естественным течением МПС I типа</i>	<i>111 148,89</i>
<i>Средневзвешенные непрямые затраты</i>	<i>91 501,97</i>
Итого	590 396,07

При своевременной диагностике появляется основание для ферментзаместительной терапии препаратом *ларонидаза* (МНН), организации наблюдения за пациентами в соответствии с клиническими рекомендациями. Затраты на селективный скрининг были определены в 25 100 руб. для 1 пациента. Таким образом, при условии проведения селективного скрининга средневзвешенные затраты на 1 диагностированного пациента с мягкими формами МПС I типа составят 405 974,22 руб., что на 184 421,85 руб. меньше, чем средние затраты на 1 недиагностированного пациента. Ведение и лечение пациентов с мягкими формами МПС I типа позволит в течение года сэкономить до 17,7 млн руб., что в свою очередь даст возможность дополнительно провести селективный скрининг порядка 705 пациентам.

Обсуждение / Discussion

Зарубежный опыт показал, что проведённые мероприятия по скринингу МПС I типа в ряде стран позволили не только уточнить истинную частоту встречаемости, но и обеспечили пациентов своевременной терапией. Например, в исследовании *Gragnaniello V et al* [40] были представлены первые результаты 5-летней программы скрининга новорождённых на МПС I типа. В работе *Савостьянова К.В.* [41] был проведён селективный скрининг 31 447 пациентов с подозрением на редкие наследственные болезни и анализ данных 26 протипированных вне скрининга пациентов, среди обследованных с подозрением на МПС I типа 3 940 человек диагноз был поставлен 30 пациентам, частота обнаружения МПС I типа составила 0,76 %.

В нашей стране было проведено пилотное исследование по формированию критериев выявления МПС I типа в рутинной клинической практике педиатров с анкетированием 75 пациентов с подтверждённым диагнозом МПС I типа и с подозрением на него, а также были проанализированы данные ещё 738 пациентов из разных регионов РФ, обследованных в 2017 году. Частота выявления пациентов с МПС I типа среди детей групп риска при генетическом анализе была равной 1 на 105 обследованных. На основании этого исследования были выделены наиболее важные признаки, позволяющие заподозрить МПС I типа, с формированием балльной шкалы для направления на селективный скрининг.

В проведённом нами исследовании показано, что выявление пациентов с МПС I типа путём селективного скрининга в группах риска позволит сэкономить бюджетные средства в связи со снижением

затрат на ведение и лечение пациентов с недиагностированным МПС I типа, на которых в настоящее время ежегодно нерационально расходуется «лишних» 22,6 млн руб.

Выводы / Conclusion

- Селективный скрининг у детей из группы риска по МПС I типа экономически оправдан и будет способствовать своевременному началу ферментзаместительной терапии для предупреждения осложнений и ранней инвалидизации;
- Средневзвешенные годовые затраты на 1 диагностированного пациента с мягкими формами МПС I типа с учётом стоимости селективного скрининга составили 405 974,22 руб., что на 184 421,85 руб. меньше, чем средние затраты на 1 недиагностированного пациента. Ведение и лечение пациентов с мягкими формами МПС I типа после проведения селективного скрининга позволит в течение года сэкономить до 17,7 млн руб., что в свою очередь даст возможность дополнительно провести селективный скрининг у 705 пациентов;
- С учётом размера популяции пациентов с недиагностированными мягкими формами МПС I типа расходы на данную группу составляют 56,7 млн руб. При этом, если сопоставить данную сумму с затратами на диагностированную популяцию детского возраста с мягкими формами МПС I типа, которые составили около 34 млн руб. в течение года, «перерасход» бюджетных средств при несвоевременной диагностике МПС I типа для этой когорты детей составляет около 22,6 млн руб. в год.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке АО «Санофи Россия», при этом получены независимые результаты.

Conflict of interest. This work has been supported by JSC Sanofi Russia, results are independent.

Участие авторов. Крысанов И.С. — разработка концепции исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи; Крысанова В.С. — обзор литературы по теме, расчёты, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Ермакова В.Ю. — сбор и обработка материала.

Participation of authors. Krysanov IS — concept, scientific consultation, editing of the manuscript; Krysanova VS — literature review, calculation, interpretation of results, writing of the manuscript; Ermakova VYu — sources and working with materials.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий кафедрой фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-код: 6433-2420

Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, Россия, Москва; н. с. ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Ермакова Виктория Юрьевна

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета, Москва, Россия; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Krysanov Ivan S.

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN code: 1290-4976

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Head of the Department of Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

Krysanova Vera S.

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN code: 6433-2420

MD, PhD student of Department of Clinical pharmacology and Propaedeutics of internal diseases in N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Russia, Moscow; Researcher in SBI of MR «Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region», Russia, Krasnogorsk; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Ermakova Viktoriya Yu.

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN code: 8039-3069

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Pharmacy in A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov University, Russia, Moscow; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Литература / References

1. Ежегодный бюллетень Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям. Комитет Государственной Думы по охране здоровья. Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации. Москва: 2020. [Ezhegodny' byulleten' Ekspertnogo soveta po redkim (orfannym) zabolevaniyam. Komitet Gosudarstvennoy Dumy po ohrane zdorov'ya. Gosudarstvennaya Duma Federal'nogo Sobraniya Rossijskoj Federacii. Moskva: 2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://vspru.ru/media/1094639/byulleten_po_redkim_zabolevaniyam_2020_.pdf (обращение к ресурсу 02.02.2021).
2. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227-240. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
3. Voskoboeva EY, Krasnopolskaya XD, Mirenborg TV et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: Mutation analysis among the patients of the former Soviet Union. *Mol Genet Metab*. 1998;65(2):174-80. doi: 10.1006/mgme.1998.2745.
4. Bertola F, Filocamo M, Casati G et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: Identification and characterization of 35 novel α -L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mutat*. 2011;32(6):E2189-210. doi: 10.1002/humu.21479.
5. Li P, Wood T, Thompson JN. Diversity of mutations and distribution of single nucleotide polymorphic alleles in the human α -L-iduronidase (IDUA) gene. *Genet Med*. 2002;4(6):420-6. doi: 10.1097/00125817-200211000-00004.
6. Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C et al. Mucopolysaccharidosis type I: Identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common α -L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. *Hum Mol Genet*. 1994;3(6):861-6. doi: 10.1093/hmg/3.6.861.
7. Buchinskaya NV, Kostik MM, Kolobova OL, Melnikova LN. How not to miss the mild forms of mucopolysaccharidosis type I in patients with articular manifestations of the disease? *Curr Pediatr*. 2018;17(6):473-439. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1978
8. Beck M, Arn P, Giugliani R et al. The natural history of MPSI: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014;16(10):759-65. doi: 10.1038/gim.2014.25.
9. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: Findings from the MPS I registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911-9. doi: 10.1007/s00431-011-1644-x.
10. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;8:67-73. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.07.006
11. Tytki-Szymańska A, De Meirleir L, Di Rocco M et al. Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1402-1408. doi: 10.1111/apa.14417.
12. Федеральная служба государственной статистики. [Federal Statistic Service (In Russ.)]. <https://rosstat.gov.ru/> (обращение к ресурсу 04.02.2021).
13. Ватакмадзе НД. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридами в повышении эффективности их диагностики и лечения: Автореферат диссертации ... доктора медицинских наук: 14.01.08 — Педиатрия. Москва; 2019. [Vashkamadze ND. Multipisciplinary ptincipi vedeniya detey s mukopolisakaridozomami v povishenii effektivnosti ih diagnostiki i licheniya. [dissertation] Peditriya. Moscow; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_008703814?page=1&rotate=0&theme=white (обращение к ресурсу 17.01.2021).
14. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; Москва: 2018: 40с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV et al. Guidelines for budget impact analysis in frames State Guaranties of the free medical aid programm realisation. FGBU; Moscow: 2018. (In Russ.)]. Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf (обращение к ресурсу 17.01.2021).
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 октября 2018 года №694н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при мукополисахаридозе I типа (ферментная заместительная терапия)» 2018. [Order of Minzdrav Russia October 11,2018 #694N "Standard of primari medical aid in mucopolysaccharidosis type I in children (enzyme replacement therapy)". 2018 (In Russ.)].
16. Постановление Правительства Российской Федерации № 2299 от 28 декабря 2020 г. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый пери-

од 2022 и 2023 годов». Москва: 2021 [Govt Order #2299 28.12.2020 "About the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023. Moscow, 2021 (In Russ).].

17. Боровкова АС, Киргизов КИ, Скоробогатова ЕВ и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Турнера. *Доктор.Ру. Гематология*. 2016;5(122):40-44. [Borovkova AS, Kirgizov KI, Skorobogatova EV et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in children with Turner's syndrome. *Doctor.Ru*. 2016;5(122):40-44. (In Russ.)] Доступно по: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/allogennaya-transplantatsiya-gemopoeticheskikh-stvolovykh-kletok-u-detey-s-sindromom-turlera/> (дата обращения к ресурсу 17.01.2021).

18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №857н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при задержке роста." [Order of Minzdrav Russia November 9, 2012 #857N "Standard of primary medical aid in growth retardation in children" (In Russ).].

19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2018 г. №953н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском артрите с системным началом" [Order of Minzdrav Russia 29.12.2018 #953N "Standard of primary medical aid in uveitis arthritis with systemic onset in children" (In Russ).].

20. Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова [Medical-Gene Center named by academician Bochkov NP (In Russ).]. Доступно по: <https://med-gen.ru/> (дата обращения 22.02.2021).

21. Медицинская компания ИНВИТРО. Клинико-диагностические лаборатории [INVITRO medical company (In Russ).]. Доступно по: <https://www.invitro.ru/> (дата обращения 22.02.2021).

22. Постановление Правительства Москвы от 30.12.2020 №2401-ПП «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2021 г и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Govt of Moscow Order #2401-PP 30.12.2021 "Territorial Program of state guarantees of free provision of medical care to the Moscow citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023 (In Russ).]. Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/targets/default/card/19.html> (дата обращения 22.02.2021).

23. Государственный реестр лекарственных средств [The Govt Drugs' Reestr (In Russ).]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (дата обращения 22.02.2021).

24. Государственный реестр предельных отпускных цен [The Govt maximal prices' Reestr (In Russ).]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> (дата обращения 22.02.2021).

25. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Ивахненко О.И. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭКМП»; Москва: 2017, 24с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, Ivakhnenko OI The guidelines for costs calculation in clinical-economic investigations of drugs. FGBU; Moscow: 2017. (In Russ).].

26. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные по состоянию на 21.10.2020). [Maximal wholesalers' mark-ups for EDL in Regions of Russia (In Russ).]. Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/b-n-5d7183c4-9786-4fc1-9d30-3f3453513bc0> (дата обращения 16.02.2021).

27. ФАРМ-индекс. Российский фармацевтический портал [FARM-index. The Russian pharma portal (In Russ).]. Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/> (дата обращения 21.02.2021).

28. Комиссия по разработке Территориальной программы обязательного медицинского страхования города Москвы. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2021. [The Commission for the development of the Territorial program of obligatory medical insurance of the city of Moscow. Tariff agreement for payment of medical care provided under the territorial program of obligatory medical insurance of the city of Moscow for 2021 (In Russ).]. Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi/2021> (дата обращения 03.03.2021).

29. Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Протокол заочного заседания членов рабочей группы от 29 декабря 2020 г. №06/11/8. 2020. [Federal Obligatory Medical Insurance Fund. Guidelines on ways for payment for medical

care at the expense of obligatory medical insurance. Minutes of the meeting of the working group members dated December 29, 2020 No. 06/11/8. 2020 (In Russ).]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373747/ (дата обращения 03.03.2021).

30. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). ФГБУ «ЦЭКМП»; Москва: 2018, 45с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV et al. Guidelines for comparative clinical-economic drug evaluation (new edition). FGBU; Moscow: 2018. (In Russ).]. Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I-novaya-redaktsiya_2018-g.pdf (дата обращения 06.03.2021).

31. Пенсионный фонд Российской Федерации [The Pension Fund of the Russian Federation (In Russ).]. Доступно по: <https://pfr.gov.ru/> (дата обращения 19.02.2021).

32. Залетина А.В., Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г., Садовой М.А., Соловьева К.С., Овечкина А.В., Кокушин Д.Н. Распространенность врожденных пороков развития позвоночника у детей в регионах Российской Федерации. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;4:63-66. [Zaletina AV, Vissarionov SV, Baidurashvili AG, Sadovoy MA, Soloveva KS, Ovechkina AV, Kokushin DN. Prevalence of congenital malformations of the spine in children in the regions of the Russian Federation. *Int J Appl Fundam Res*. 2018;4:63-66. (In Russ).]. doi: 10.17513/mjpf.12184.

33. Котович М.М., Манеров Ф.К., Лучшева Е.В. Нозологические аспекты гепатомегалии и спленомегалии в детском возрасте. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2016;26(1):54-58. [Kotovich MM, Manerov FK, Luchsheva EV. Nosological aspects of hepatomegaly and splenomegaly at pediatric age. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):54-58. (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-54-58.

34. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы Современной Педиатрии*. 2013;12(1):37-56. [Baranov AA, Alekseeva EI, Bzarova TM et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2013;12(1):37-56. (In Russ).].

35. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2019 году. Статистические материалы. Часть V. Москва: 2020. [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM et al. Morbidity of the Russian child population (0-14 years old) in 2019. Statistical materials. Chapter V. Moscow: 2020 (In Russ).].

36. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2019 году. Статистические материалы. Часть IX. Москва: 2020. [Morbidity of the Russian child population (0-14 years old) in 2019. Statistical materials. Chapter IX. Moscow: 2020 (In Russ).].

37. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю., Губин А.В. Врожденные деформации позвоночника у детей: прогноз эпидемиологии и тактика ведения. *Хирургия позвоночника*. 2009;(2):55-61. [Ulrikh EV, Mushkin AYU, Gubin AV. Congenital Spine Deformities in Children: Epidemiological Prognosis and Management. *Hir. Pozvonos*. 2009;(2):55-61. (In Russ).]. doi: 10.14531/ss2009.2.55-61.

38. Askarpour S, Ostadian N, Javaherizadeh H, Chabi S. Omphalocele, gastroschisis: Epidemiology, survival, and mortality in Imam Khomeini Hospital, Ahvaz-Iran. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(2):82-5. doi: 10.2478/v10035-012-0013-4.

39. Воробьев В.В., Костенко В.Н. Аномалии развития влагалищного отростка у детей (паховые грыжи, водянка оболочек яичка, семенного канатика). *ДМЖ*. 2004;29-34. [Vorobiov VV, Kostenko VN Anomalous formation of peritoneum vaginal process in children (inguinal hernia, hydrocele, funicular hydrocele). *DMJ*. 2004;29-34. (In Russ).]. Доступно по: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/dmj/2004/200402/200402_09.pdf (дата обращения 03.03.2021).

40. Graganiello V, Gueraldi D, Rubert L et al. Report of Five Years of Experience in Neonatal Screening for Mucopolysaccharidosis Type I and Review of the Literature. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(4):85. doi: 10.3390/ijns6040085.

41. Савостьянов КВ. Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Автореф. диссертации ... доктора биологических наук: 03.02.07. Москва; 2021. [Savostyanov KV Optimization of molecular diagnostics of rare hereditary diseases in Russian patients. Mocsow; 2021 (In Russ).]. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-molekulyarnoi-diagnostiki-redkikh-nasledstvennykh-boleznei-u-rossiiskikh-patsi> (дата обращения 03.03.2021).

Социально-экономическое бремя полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба

Крысанов И. С.^{1, 2}, Крысанова В. С.^{1, 3, 4}, Ермакова В. Ю.^{1, 2, 3}

¹ — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

² — ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Москва, Россия

³ — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия

Аннотация. Полипозный риносинусит (ПРС) считается одним из самых распространённых сопутствующих бронхиальной астме (БА) заболеваний, осложняющих её течение, и рассматривается как фактор риска тяжёлой БА (ТБА). Перспективным препаратом для лечения как ПРС, так и ТБА, является дупилумаб, существенно снижающий число обострений и предупреждающий необходимость оперативного лечения. Экономические аспекты применения дупилумаба при сочетании ПРС и ТБА ранее не изучались. Поэтому целью данного исследования была оценка социально-экономического бремени ПРС в сочетании с ТБА в РФ и влияния на него дупилумаба. *Материалы и методы.* Определены прямые медицинские (лекарственные, стоимость медицинских услуг, включая амбулаторное и стационарное лечение, в том числе с оперативным вмешательством, с учётом обострений в течение года) и немедицинские (оплата временной и стойкой утраты трудоспособности), а также непрямые затраты (потери ВВП) при ПРС + ТБА. Ведение пациента с ПРС + ТБА определено на основании опроса экспертов различных регионов РФ. Произведено моделирование затрат на всю расчётную популяцию больных с позиции «Государство» восходящим подходом. *Результаты.* Затраты на ведение 1 пациента с ПРС составили 234 217,71 руб. в год. Средневзвешенные затраты на 1 пациента с ПРС + ТБА составили 1 881 883,39 руб., причём значительная часть приходится на непрямые затраты. Применение дупилумаба позволит снизить затраты на 1 пациента с ПРС + ТБА до 1 593 162,87 руб. (на 15,3 %) в год. Анализ размера популяции ПРС + ТБА выявил, что потенциальное число пациентов может составлять 39 тыс. человек. Общее экономическое бремя ПРС в сочетании с ТБА оценено в 1,7 млрд руб. Применение препарата дупилумаб у зафиксированного в регистре числа пациентов с ПРС + ТБА позволит снизить экономическую нагрузку на бюджет на 259 млн руб. в год. Анализ показал, что скрытое экономическое бремя сочетанной патологии ПРС + ТБА может достигать 73,4 млрд руб. (для всей расчётной / смоделированной когорты больных ПРС + ТБА), в таком случае применение препарата дупилумаб у целевой когорты пациентов позволит сэкономить до 11,3 млрд руб. в год. *Заключение.* Сочетанная патология ПРС + ТБА характеризуется существенным социально-экономическим бременем, которое возможно снизить за счёт внедрения в практику современных иммунобиологических препаратов, в частности дупилумаба.

Ключевые слова: полипозный риносинусит; бронхиальная астма; дупилумаб; стоимость болезни; социально-экономическое бремя

Для цитирования:

Крысанов И. С., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю. Социально-экономическое бремя полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):16-30. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-16-30>

Поступила: 10 июля 2021 г. **Принята:** 15 августа 2021 г. **Опубликована:** 01 сентября 2021 г.

A social-economic burden of rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma and influence of dupilumab

Krysanov IS^{1, 2}, Krysanova VS^{1, 3, 4}, Ermakova VYu^{1, 2, 4}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, MSUPE, Moscow, Russia

² — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Moscow, Russia

³ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow, Russia

⁴ — State Budgetary Institution of the Moscow region "Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry", Krasnogorsk, Russia

Abstract. Rhinosinusitis with nasal polyps (RwNP) is a one of most common comorbidities in asthma and contrariwise and can lead to exacerbation of severe asthma (SA). Dupilumab is a perspective medicine for treatment of both, because it decreases exacerbations and prevents of a necessity of surgeon. Economics aspects of dupilumab treatment in RwNP + SA are not examined yet. Thus aim of this study was evaluation of social-economic burden of RwNP + SA in the Russian Federation and dupilumab influence on it. *Materials and methods.* Direct medical (cost of medicines, treatment in outpatients department and in hospital, including surgery and rate of exacerbations per year) and non-medical (payment for temporary and stable disability) and indirect costs (GDP losses) in RwNP + SA patients have been evaluated. Medical cure of a patient with RwNP + SA was created according to survey of experts from different regions of Russia. Modelling of expenditures was prepared on all calculated cohort of potential patients with RwNP + SA from "State" position and growing approach. *Results.* Expenditures for cure of one patient with RwNP were as 234 217,71 RUR/year. Weighted average costs for one patient with RwNP + SA were 1 881 883,39 RUR, and mostly were associated with indirect costs. Dupilumab can decrease expenditures for one patient with RwNP + SA till 1 593 162,87 RUR (on 15,3 %) annually. Potential cohort with RwNP + SA has been estimated above 39 thousand patients. Total economic burden of RwNP + SA in Russia were estimated as 1,7 bln RUR. Dupilumab usage in patients with RwNP + SA fixed in Register can help decrease economic burden on 259 mln RUR annually. Hidden economic burden of comorbidity can reach 73,4 bln RUR (for all calculated / modelled cohort of patients with RwNP + SA), dupilumab saves 11,3 bln RUR annually in this scenario. *Conclusion.* Comorbid pathology — RwNP+SA has a sufficient social-economic burden in Russia, that could be decreased by modern biologic drugs, in particular, with dupilumab.

Keywords: rhinosinusitis with nasal polyps; bronchial asthma; dupilumab; cost-of-illness; social-economic burden

For citation:

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. A social-economic burden of rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma and influence of dupilumab. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(3):16-30. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-16-30>

Received: July 10, 2021. **Accepted:** August 15, 2021. **Published:** September 1, 2021

Социально-экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы (ТБА) как самостоятельного заболевания, так и в сочетании с atopическим дерматитом (АтД) тяжёлого течения в отечественных условиях рассчитано и опубликовано ранее [1, 2]. Было показано, что генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) дупилумаб, эффективно предупреждая обострения ТБА и АтД, уменьшая вероятность развития осложнений, может позитивно влиять на экономическую составляющую этого бремени. Также были установлены его клинико-экономические преимущества перед другими ГИБП, применяющимися при ТБА, а его несомненное лидерство перед ними заключается также и в воздействии на АтД, чего лишены омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб и реслизумаб [3]. В Российской Федерации (РФ) зарегистрировано ещё одно показание для дупилумаба — полипозный риносинусит (ПРС) — одно из самых распространённых сопутствующих БА заболеваний, осложняющее её течение [4]. В связи с этим ПРС рассматривается как фактор риска формирования ТБА, а лечение требует длительного времени [5, 6]. В 1922 году F Widal впервые описал сочетание ПРС, БА и непереносимости НПВС, которое было названо аспириновой триадой.

С каждым годом число пациентов с ПРС растёт — сейчас их в нашей стране около 1,5 млн человек [7]. Сочетание БА с ПРС выявлено у 45 % больных смешанной и неаллергической формой БА и у 37 % пациентов с аллергической формой БА, у четверти больных с астматической триадой при этом отмечается ещё и непереносимость НПВС, которая при

атопической форме БА встречается намного чаще (37,27 %), что связано с общностью патогенеза этих заболеваний [8, 9].

Безусловно, дупилумаб является весьма перспективным ГИБП для лечения БА и ПРС, где превалирует в основном Т2-опосредованное воспаление [10]. Лечение ПРС у пациентов с БА улучшает течение БА, уменьшает число госпитализаций и посещений врача, снижает количество необходимых лекарственных препаратов и медицинских манипуляций. В 2019 г. Bachert С и соавт. провели два крупных многонациональных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования (РКИ) в параллельных группах — LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52, где оценивали в первую очередь эффективность дупилумаба в качестве дополнительного лечения к стандартной терапии у взрослых пациентов с тяжёлой формой ПРС [11]. Дупилумаб обеспечивал эффективный и стойкий контроль ПРС, улучшал качество жизни пациентов, снижал частоту рецидивов, что сводило к минимуму риск побочных эффектов системных глюкокортикостероидов (ГКС) и повторных полисинусотомий. У пациентов с ПРС в сочетании с БА лечение дупилумабом также значительно улучшало функцию лёгких и способствовало лучшему контролю БА. Снижение уровня биомаркеров воспаления в сыворотке крови и носовом секрете, наблюдаемое в этих исследованиях, соответствовало механизму действия дупилумаба и данным предыдущих исследований эффективного применения дупилумаба при БА [12, 13].

Ещё один ГИБП — омализумаб — имеет зарегистрированное в нашей стране показание ПРС (14). Он применяется каждые 2–4 недели по схеме введения в дозах в зависимости от уровня IgE. Как показало недавно выполненное не прямое сравнение, омализумаб статистически значимо уступает дупилумабу в отношении снижения основных клинических проявлений ПРС в течение 24 недель применения [15] (рис. 1). При этом клинические эффекты дупилумаба не зависели от массы тела пациента и уровня IgE. При подгрупповом анализе у пациентов с коморбидной патологией (ПРС + ТБА) дупилумаб продолжал оказывать позитивное воздействие на оба состояния, более эффективно влияя на течение ПРС в сравнении с омализумабом. Это важное обстоятельство позволяет считать, что с помощью дупилумаба возможно более эффективно снижать необходимость оперативного вмешательства, в том числе повторного, на назальных полипах по сравнению с омализумабом, что должно отражаться на экономической составляющей болезни. На определённые преимущества ГИБП перед стандартной терапией указывают работы последнего времени [16]. Среди препаратов выбора упоминается дупилумаб, демонстрирующий лучшие клинические результаты по сравнению с омализумабом и меполизумабом (показание ПРС для последнего в РФ не зарегистрировано).

С учётом вышеизложенного можно сделать вывод о появлении эффективной опции лечения больных с ПРС + ТБА с помощью ГИБП, при этом в настоящее время наиболее действенным препаратом для этих целей следует считать дупилумаб. Понятно, что для успешного внедрения данной методики в широкую клиническую практику необходимо и экономическое обоснование. При этом следует понимать, что само социально-экономическое бремя ТБА в сочетании с ПРС в нашей стране не изучено. Поэтому целью данного исследования была оценка социально-экономического бремени ПРС в сочетании с ТБА в РФ и влияния на него дупилумаба.

Задачи / Tasks:

- поиск и анализ публикаций по распространённости ПРС и ТБА в мире и в РФ;
- опрос экспертов (оториноларингологи) о рутинной практике ведения пациентов с ПРС в РФ;
- разработка «модели» медпомощи при ПРС + ТБА для анализа затрат;
- расчёт экономического бремени ПРС + ТБА;
- оценка возможного влияния на уровень экономических затрат применения дупилумаба при ПРС + ТБА.

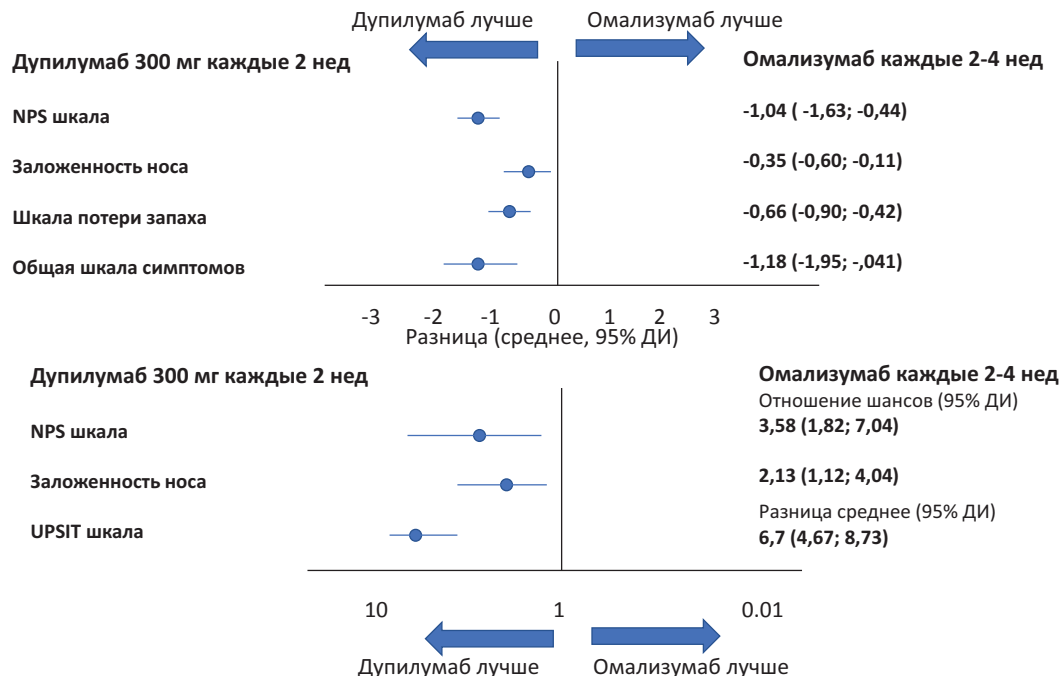


Рис. 1. Сравнительная клиническая эффективность дупилумаба и омализумаба при полипозном риносинусите по результатам непрямого сравнения

Примечания: NPS — Nasal Polyp Score, эндоскопическая шкала оценки выраженности назального полипоза; UPSIT — University of Pennsylvania Smell Identification Test, тест Университета Пенсильвании для оценки обоняния; ДИ — доверительный интервал.

Figure 1. A comparative clinical efficacy of dupilumab and omalizumab in rhinosinusitis with nasal polyps based on indirect treatment comparison

Notes: NPS — Nasal Polyp Score, the endoscopic scale of nasal polyposis expression; UPSIT — University of Pennsylvania Smell Identification Test; ДИ — CI — confidential interval.

Гипотеза исследования / Research hypothesis: сочетанная патология ПРС + ТБА характеризуется значительным социально-экономическим бременем, которое возможно снизить, применяя дупилумаб.

Дизайн исследования / Research design: метод клинико-экономического анализа «стоимость болезни» (COI — cost of illness) с использованием восходящего подхода и анализ влияния на бюджет (АВБ) с позиции «государство» [17]. Горизонт исследования — 1 год.

Материалы и методы / Material and methods

Прямые медицинские и немедицинские затраты, а также непрямые затраты определены по формуле:

$$\text{Cost} = \text{DCm} + \text{DCnm} + \text{IC},$$

где *Cost* — общая стоимость;
DCm (medical Direct Costs) — прямые медицинские затраты;
DCnm (non-medical Direct Costs) — прямые немедицинские затраты;
IC (Indirect Costs) — непрямы́е затраты.

С учётом того, что ТБА и ПРС являются хроническими заболеваниями, требующими длительного лечения и наблюдения, анализ включал в себя оценку затрат на нескольких этапах, итоговая формула имела следующий вид:

$$\text{Cost} = \text{Cost (диагностика)} +$$

$$\text{Cost (амбулаторный этап)} +$$

$$\text{Cost (стационарный этап)},$$

где *Cost* — общая стоимость терапии;
Cost (диагностика), *Cost (амбулаторный этап)*, *Cost (стационарный этап)* — общая стоимость отдельных этапов.

В ходе опроса экспертов уточнялись: частота ТБА у пациентов с ПРС, назначения лекарственных препаратов, врачебных манипуляций, включая оперативное лечение, а также вероятность обострений. Экспертный опрос был проведён среди специалистов Москвы, Санкт-Петербурга, Республики Татарстан и Забайкальского края. Опрос позволил за короткое время получить достаточный объём информации и проанализировать частоту возникновения обострений, необходимость проведения оперативного лечения, частоту рецидивов и повторных хирургических вмешательств у пациентов с ПРС.

Оценка затрат на оказание медицинской помощи взрослым пациентам с ПРС и ТБА проводилась с учётом: прямых медицинских затрат (лекарственные и на оказание различных видов медицинской помощи), прямых немедицинских затрат (выплаты по временной и стойкой утрате трудоспособности,

ВУТ и СУТ), непрямы́х затрат (потерь валового внутреннего продукта (ВВП)).

На первом этапе были определены прямые медицинские затраты на ГИБП в рамках текущей клинической практики. Для этого на основании данных Регистра пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой (по состоянию на 31.12.2020 года) [18] были определены следующие показатели: частота применения ГИБП у данной группы пациентов, частота применения различных ГИБП у пациентов с ТБА и среднемесячные дозы применяемых ГИБП. Для пациентов с ПРС частота применения ГИБП была определена на основании результатов опроса экспертов.

Режим дозирования препаратов определялся с учётом данных официальной инструкции по применению, затраты на лекарственную терапию определялись на 1 пациента в течение первого года.

Для моделируемой практики применения препарата дупилумаб у взрослых пациентов с ТБА и ПРС учитывался следующий режим дозирования: в начальной дозе 600 мг подкожно (2 инъекции по 300 мг), затем по 300 мг подкожно каждые 2 недели.

Прямые медицинские (лекарственные затраты) при использовании ГИБП определены нами ранее [3]. Затраты на базисную терапию пациента с ТБА составили 15 959 руб./пациент на фоне приёма ГИБП и 23 044 руб./пациент на фоне базисной терапии в течение 1 года. При оценке затрат на базисную терапию была учтена доля пациентов, получающих ГИБП (8 %), доля пациентов, получающих только базисную терапию, составила 92 % соответственно [19].

Перечень лекарственных препаратов для базисной терапии пациентов с ПРС и режим их дозирования определены на основании клинических рекомендаций [20, 21], частота их назначения и продолжительность — на основании опроса экспертов. Было принято научное допущение, что при ПРС тяжёлого течения требуется назначение препаратов в максимальных дозировках, указанных в инструкциях по медицинскому применению.

Для всех препаратов, включённых в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), учитывались зарегистрированные цены [14] с учётом НДС и региональных оптовых надбавок, для остальных препаратов — данные дистрибуторов [22]. Для расчёта стоимости 1 единицы (мкг, мг) лекарственного препарата были проанализированы все представленные данные, при наличии нескольких зарегистрированных цен был произведён расчёт медианы стоимости 1 единицы. Расчёт производился по международному непатентованному наименованию (МНН) с учётом формы выпуска.

В амбулаторных условиях затраты рассчитывались на основании норматива финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) бесплат-

ного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год [23]. Затраты на стационарное лечение рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного/дневного стационара за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС) [23, 24] с учётом коэффициента затратноёмкости (КЗ) для соответствующих клинико-статистических групп (КСГ).

Все расчёты для стационарной помощи (круглосуточный и дневной стационар) осуществлялись по следующей формуле:

$$C = H \times K3 \times ПК,$$

где *C* — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ;
H — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации;
K3 — коэффициент затратноёмкости КСГ;
ПК — поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ППГ (для дневного стационара — 0,6, для круглосуточного стационара — 0,65).

Для пациентов с ПРС отдельно рассматривались затраты на оперативное лечение — функциональная эндоскопическая хирургия и стандартное оперативное вмешательство (петлевая полипотомия и др.). Они определялись как средневзвешенные на 1 пациента с ПРС в течение 1 года с учётом частоты выявления пациентов с аспириновой триадой (триадой Самтера) — по данным опроса экспертов, частота составила 20,6 %. Данные представлены в таблице 1.

Также в ходе опроса экспертов была определена частота обострения БА после оперативного лечения ПРС — она составила 18 %, у пациентов с аспи-

риновой триадой — 24 %. Затраты на купирование данного обострения рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного стационара за счёт средств ОМС [23–25] — для соответствующей КСГ «бронхиальная астма, взрослые, st23.005» был определен $K3=1,1$.

Частота обострений ПРС и тактика ведения больных были определены на основании опроса экспертов. Данные представлены в таблице 2.

Общая характеристика прямых медицинских затрат (за исключением лекарственной терапии) представлена в таблице 3.

При оценке прямых немедицинских затрат средняя продолжительность временной утраты трудоспособности (ВУТ) при ПРС была определена на основании опроса экспертов, при ТБА — на основании данных Регистра больных ТБА [18]. Средняя заработная плата в 2020 г. в РФ составляла 51 352 руб./мес., или 1 688,3 руб./день [26]. Размер социальной пенсии по инвалидности и ежемесячной денежной выплаты составил 110 658,84 руб./год на инвалида I гр. и 94 486,92 руб./год на инвалида II гр. [27].

Расчёт не прямых затрат осуществлялся на один год из расчёта на 1 пациента с ТБА или ПРС. Недополученный ВВП вследствие потерь государства из-за ВУТ и инвалидизации граждан в трудоспособном возрасте рассчитывали исходя из количества дней нетрудоспособности за год и частоты инвалидизации, умноженных на размер недополученного ВВП в сутки, равного 6 208,23 руб./день [25, 26, 28]. В случае инвалидности размер недополученного ВВП рассчитывали не только на период, равный 1 году в связи с временным горизонтом исследования, но и до достижения пенсионного возраста, который с учётом установленного в РФ пенсионного возраста, среднего возраста пациентов [19],

Таблица 1

Показатели оперативного лечения ПРС

Table 1

Parameters of surgeon in RwNP

Показатель / Parameter	ПРС + ТБА / RwNP + SA	Аспириновая триада / Aspirin triad
Частота встречаемости, %	79,4	20,6
Частота оперативного лечения, %	66	88
Частота повторного оперативного лечения, %	32	38
Частота проведения функциональной эндоскопической хирургии, %	88	88
в условиях круглосуточного стационара	83	83
в условиях дневного стационара	17	17
Частота проведения стандартного оперативного вмешательства (петлевой полипотомии и т. д.), %0	12	12
в условиях круглосуточного стационара	100	100
в условиях дневного стационара	0	0

Примечания: ПРС — полипозный риносинусит; ТБА — тяжёлая бронхиальная астма.

Notes: ПРС — RwNP — rhinosinusitis with nasal polyps; ТБА — SA — severe asthma.

Таблица 2

Показатели ведения обострений ПРС

Table 2

Parameters of cure in rhinosinusitis with nasal polyps exacerbation

Показатель / Parameter	ПРС + ТБА / RwNP + SA	Аспириновая триада / Aspirin triad
Частота встречаемости	79,4 %	20,6 %
Среднее количество обострений, кол-во событий	2,6	3
Частота оказания медицинской помощи в условиях стационара	29	33
круглосуточного	68 %	82 %
дневного	32 %	18 %
Частота оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях	49 %	46 %
Среднее количество обращений в поликлинику, кол-во обращений	6,75	6,75

Примечания: ПРС — полипозный риносинусит; ТБА — тяжёлая бронхиальная астма.

Notes: ПРС — RwNP — rhinosinusitis with nasal polyps; ТБА — SA — severe asthma.

Таблица 3

Общая характеристика прямых медицинских нелекарственных затрат

Table 3

A common characteristic of the direct medical costs

Медицинская услуга / Medical service	Стоимость, руб. / Cost, RUR	Источник информации / Source
Вызов бригады скорой медицинской помощи	2 713,40	[23]
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями)	1 505,10	[23]
Базовая ставка для круглосуточного стационара	37 382,3	[23]
Базовая ставка для дневного стационара	22 261,5	[23]
Бронхиальная астма, взрослые (КСГ st23.005; КЗ=1,1)	26 971,33	[23–25]
Болезни органов дыхания (КСГ ds23.001; КЗ=0,9)	12 021,21	[23–25]
Грипп и пневмония с синдромом органной дисфункции (КСГ st12.013; КЗ=4,4)	106 913,38	[23–25]
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 2) (КСГ st20.006; КЗ=0,91)	22 111,63	[23–25]
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 4) (КСГ st20.008; КЗ=1,35)	32 802,97	[23–25]
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 2) (КСГ ds20.003; КЗ=1,66)	22 172,45	[23–25]
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 4) (КСГ ds20.005; КЗ=2,46)	32 857,97	[23–25]
Другие болезни и врождённые аномалии верхних дыхательных путей, симптомы и признаки, относящиеся к органам дыхания, нарушения речи (КСГ st20.004; КЗ=0,71)	17 251,93	[23–25]
Болезни уха, горла, носа (КСГ ds20.001; КЗ=0,74)	9 884,11	[23–25]

Примечания: КЗ — коэффициент затратоёмкости; КСГ — клинико-статистическая группа.

Notes: КЗ — KZ — ratio of costs intensity; КСГ — DRG — disease related group.

а также доли мужчин и женщин [18] составил 8,1 года (средневзвешенное значение).

На следующем этапе проводилась оценка целевой популяции — пациенты в возрасте 18 лет и старше, страдающие ТБА в сочетании с ПРС. Для оценки размера анализируемой популяции было применено несколько подходов. В рамках первого варианта было сделано допущение — принять размер популяции пациентов с ТБА равной 2 937 человек [18] и на основании доли пациентов с ПРС тяжёлого течения, полученной в ходе опроса экспертов (31 %), определить ориентировочный размер популяции пациентов с сочетанной патологией, которым необходимо назначение ГИБП. Так как реальный размер популяции пациентов с ТБА отличается от данных, полученных на основании Регистра пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, то в качестве второго варианта размер целевой популяции пациентов определялся на основании официальных статистических данных [29] с учётом доли пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением среди стоящих на учёте (90,2 %, по данным Федеральной целевой программы «Бронхиальная астма» (2011–2015 гг.)). На основании допущения, что соотношение пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением, состоящих на учёте, составляет 1:1, среди пациентов с ТБА были выделены пациенты, получающие терапию 5-й ступени согласно GINA (17,8 % [19]). И далее с учётом данных, полученных в ходе опроса экспертов, определялся размер целевой популяции пациентов, имеющих сочетанную патологию ТБА и ПРС тяжёлого течения.

Математическая обработка результатов произведена с помощью прикладных программ пакета Microsoft Excel.

Результаты / Results

Проведённый опрос экспертов является первым отечественным опытом по оценке рутинной клинической практики ведения пациентов с ПРС, который позволил рассчитать затраты на данную когорту пациентов. На основании опроса экспертов также выявлено, что до 21 % пациентов при обострении ПРС не обращаются за медицинской помощью, только 55 % из них оформляют листы ВУТ (табл. 4).

При оценке влияния применения дупилумаба на общий уровень затрат у пациентов с ТБА и ПРС оценивалось несколько параметров клинической эффективности. Частота обострений у пациентов с ТБА, не получающих ГИБП, составляет 0,87 в год, при этом дупилумаб снижает её как минимум в несколько раз [13, 30]. Около 4 % больных нуждаются в госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а у 5 % всех больных про-

водится искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), в случае проведения ИВЛ летальность больных может достигать 9,8 % [31]. При ПРС применение дупилумаба позволяет сократить использование системных ГКС и частоту оперативных вмешательств — необходимость в системных ГКС в группе плацебо составила 30,8 %, а в группе дупилумаба — всего 9,4 % (HR 0,26; 95 % ДИ 0,17–0,37), оперативное лечение — в группе плацебо 7,7 %, в группе дупилумаба — 1,1 % (HR 0,17; 95 % ДИ 0,06–0,46) [12].

Результаты оценки средневзвешенных затрат на 1 пациента с ТБА представлены в таблице 5. Суммарные средневзвешенные затраты на 1 пациента с ТБА в течение 1 года составили 1 647 665,68 руб. Наибольшая доля затрат пришлась на не прямые затраты (79 %) в связи со снижением трудоспособности и ранней инвалидизацией лиц трудоспособного возраста.

Суммарные средневзвешенные затраты на 1 пациента с ПРС представлены в таблице 6. Суммарные затраты в рамках текущей клинической практики составили 234 217,71 руб. на 1 пациента в год.

Анализ показал, что применение дупилумаба у пациентов с ПРС приведёт к снижению затрат до 144 634,03 руб. в год на 1 больного (без учёта стоимости ГИБП). Результаты суммарных затрат на ведение и лечение 1 пациента с ТБА и ПРС, а также анализа влияния применения препарата дупилумаб представлены в таблице 7.

По данным Регистра, размер популяции пациентов с ТБА составил 2 937 человек [18], с учётом полученной в ходе опроса экспертов частоты встречаемости сочетанной патологии ТБА и ПРС (31 %), ориентировочный размер популяции пациентов с ТБА и ПРС, требующих назначения дупилумаба, составил 896 человек. По другим оценкам, размер целевой популяции пациентов, имеющих сочетанную патологию ТБА и ПРС, может достигать 39 тыс. человек.

Результаты анализа «стоимости болезни» показали, что общее экономическое бремя ТБА и ПРС в условиях текущей практики на территории РФ составляет 1 686 868 332,03 руб. для пациентов, которые уже входят в Регистр [18]. При этом внедрение в широкую практику терапии дупилумабом позволит не только добиться улучшения показателей клинической эффективности, качества жизни пациентов, но и уменьшить экономическое бремя ТБА и ПРС на 258 801 108,69 руб. в год. Дополнительный анализ размера популяции пациентов с сочетанной патологией ТБА и ПРС показал, что экономическое бремя может доходить до 73 431 089 930,77 руб., при этом выделение когорты пациентов с указанной патологией и назначение им ГИБП дупилумаба позволит сэкономить значительную часть финансовых средств, размер которой может достигать 11 265 874 831,99 руб.

Таблица 4

Результаты проведённого опроса экспертов

Table 4

Results of experts' survey

Показатель / Parameter	Значение / Value	
Как часто в Вашей клинической практике у пациентов с ПРС тяжёлого течения встречается ТБА?	31 %	
Как часто в Вашей клинической практике встречаются пациенты с аспириновой триадой (триадой Самтера)?	21 %	
Укажите средний возраст взрослых пациентов, которые обращаются к Вам по поводу наличия у них тяжёлого ПРС + ТБА	48,3	
Частота назначения различных лекарственных препаратов / Medications' prescribing frequency		
Лекарственный препарат / Medication	Частота назначения / Frequency	Продолжительность / Duration
Интраназальные глюкокортикостероиды		
Мометазон (100 мкг в каждую половину носа 2 р/сут)	80 %	8,5 мес.
Беклометазон (100—200 мкг в каждую половину носа 2—3 р/сут)	10 %	6,3 мес.
Будесонид (100—200 мкг в каждую половину носа 2 р/сут)	10 %	7,8 мес.
Флутиказона фуроат (27,5—55 мкг)		12 мес.
Системные глюкокортикостероиды		
Преднизолон (0,5—1 мг/кг/сут)		2,75 нед.
Дексаметазон (1,5—3 мг/сут)		3 нед.
Метилпреднизолон (0,5—1 мг/кг/сут)		9 нед.
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов		
Монтелукаст	15 %	3,33 мес.
Антибиотикотерапия		
Доксициклин (100 мг/сут)		0 %
Азитромицин (250 мг/сут)	5 %	7,5 нед.
Амоксициллин + клавулановая кислота (875/125 мг 2 р/сут)	5 %	1 нед.
Кларитромицин (250 мг 2 р/сут)		2,5 мес.
Флуимуцил антибиотик ИТ (ингаляции)		12 дн.
Синупрет (по 2 таб. 3 р/сут 1-я неделя, по 1 таб. 3 р/сут 2-я неделя)		28 дн.
Промывание пазух физ. раствором или октинисептом (1:20)		20 дн.
Генно-инженерные биологические препараты		
Омализумаб	5 %	12 мес.
Дупилумаб	5 %	12 мес.
Как часто на фоне проведения лекарственной терапии пациентам требуется проведение хирургического лечения? / Frequency of surgery during drugs' treatment		
с ПРС + ТБА	66 %	
с аспириновой триадой	88 %	
Как часто после проведения хирургического лечения возникает рецидив, требующий повторного хирургического вмешательства (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки и околоносовых пазух), в течение 1 года? / The frequency of relapses after surgery that require repeated surgery within one year		
у пациентов с ПРС + ТБА без операций в анамнезе	32 %	
у пациентов с ПРС + ТБА с операцией в анамнезе	30 %	
у пациентов с аспириновой триадой	38 %	

Результаты проведённого опроса экспертов

Таблица 4 (продолжение)

Table 4

Results of experts' survey

Показатель / Parameter	Значение / Value
Представьте себе когорту пациентов с тяжёлым ППС, которым необходимо проведение хирургического лечения / Patients' cohort with severe RwNP for surgery	
<i>ППС+ТБА / RwNP + SA</i>	
Функциональная эндоскопическая хирургия	88 %
Круглосуточный	83 %
средняя продолжительность, дн.	6
Дневной	17 %
средняя продолжительность, дн.	2
Стандартное оперативное вмешательство (петлевая полиптомия и т. д.)	12 %
Круглосуточный	100 %
средняя продолжительность, дн.	3,5
Дневной	0 %
средняя продолжительность, дн.	0
<i>Аспириновая триада / Aspirin triad</i>	
Функциональная эндоскопическая хирургия	88 %
Круглосуточный	83 %
средняя продолжительность, дн.	6
Дневной	17 %
средняя продолжительность, дн.	2
Стандартное оперативное вмешательство (петлевая полиптомия и т. д.)	12 %
Круглосуточный	100 %
средняя продолжительность, дн.	3,5
Дневной	0 %
средняя продолжительность, дн.	0
При необходимости проведения хирургического лечения короткий курс ГКС (3 дня до хирургического вмешательства и 3 дня после) проводится / Short course of steroids (3 days before and after surgery) is administered	
<i>в условиях стационара</i>	70 %
<i>в амбулаторных условиях</i>	17 %
Как часто в Вашей клинической практике у пациентов с ППС + ТБА и с аспириновой триадой возникают постоперационные осложнения? / How often complications after surgery in RwNP + SA and aspirin triad patients are occurred	
Осложнения / Complications	Частота / Frequency
Повреждение мышц глаза	0 %
Повреждение зрительного нерва	0,01 %
Ретробульбарное кровоотечение	0,0002 %
Повреждение внутренней сонной артерии	0 %
Внутричерепное кровоизлияние	0 %
Инфекционные осложнения	0 %
Абсцесс головного мозга	0 %
Менингит	0 %
Повреждение мозговых оболочек с ликвореей	0 %
Развитие неврологического дефицита	0 %
Синдром токсического шока	0 %

Сепсис	0 %
Смерть	0 %
Как часто у пациентов возникают обострения ТБА после проведённого оперативного лечения по поводу ПРС? / How often SA exacerbations after surgery in RwNP patients are occurred?	
у пациентов с ПРС + ТБА	18 %
у пациентов с аспириновой триадой	24 %
Представьте себе когорту пациентов с тяжёлым ПРС (принимаем эту когорту равной 100 %). Укажите годовую частоту развития обострений и тактику их ведения / What is a exacerbation frequency per year and cure tactic in patients with severe RwNP (cohort as 100 %)	
<i>ПРС + ТБА / RwNP + SA</i>	
Обострение, кол-во в год	2,6
Госпитализация в стационар	29 %
Круглосуточный	68 %
средняя продолжительность, дн.	6,8
Дневной	32 %
средняя продолжительность, дн.	0
Амбулаторное ведение	49 %
кол-во обращений	6,75
средняя продолжительность, дн.	8,75
Частота оформления листка временной нетрудоспособности	55 %
Не обращается за медицинской помощью	21 %
<i>Аспириновая триада / Aspirin triad</i>	
Обострение, кол-во в год	3
Госпитализация в стационар	33 %
Круглосуточный	82 %
средняя продолжительность, дн.	6,8
Дневной	18 %
средняя продолжительность, дн.	0
Амбулаторное ведение	46 %
Количество обращений	6,75
средняя продолжительность, дн.	8,75
Частота оформления листка временной нетрудоспособности	55 %
Не обращается за медицинской помощью	21 %
Укажите частоту амбулаторного посещения вне обострения в течение года пациентов с тяжёлым ПРС + ТБА и с аспириновой триадой / Frequency of visits to outpatients dept per year during remission in RwNP + SA and aspirin triad patients	
<i>ПРС + ТБА / RwNP + SA</i>	
Кол-во обращений к врачу	4
<i>Аспириновая триада / Aspirin triad</i>	
Кол-во обращений к врачу	4

Примечания: ПРС — полипозный риносинусит; ТБА — тяжёлая бронхиальная астма.

Notes: ПРС — RwNP - rhinosinusitis with nasal polyps; ТБА — SA — severe asthma.

Результаты анализа средневзвешенных затрат на 1 пациента с ТБА в течение 1 года

Таблица 5

Table 5

Annual weighted average cost for severe asthma per patient

Показатель / Parameter	Затраты, руб. / Costs (RUR)
Затраты на лекарственную терапию (за исключением ГИБП)	38 816,35
Затраты на ГИБП	92 039,65
Прямые медицинские нелекарственные затраты	222 560,93
Прямые немедицинские затраты	48 522,92
Непрямые затраты на текущий год	174 928,48
Непрямые затраты до окончания экономической активности	1 305 015,06

Примечание: ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Note: ГИБП — GIBP — biological drug.

Средневзвешенные затраты на 1 пациента с ПРС в течение 1 года (руб.)

Таблица 6

Table 6

Annual weighted average costs in rhinosinusitis with nasal polyps per patient (RUR)

Показатель / Parameter	ПРС тяжело- го течения / Severe RwNP	Аспирино- вая триада / Aspirin triad	Итого / Total
<i>Прямые медицинские затраты / Direct medical costs</i>			
Затраты на сопутствующую терапию	16 339,15	16 339,15	16 339,15
Затраты на ГИБП с учётом частоты назначения, по данным опроса экспертов (дупилумаб 0,03, омализумаб 0,01)	37 598,91	37 598,91	37 598,91
Затраты на амбулаторное наблюдение вне обострения	6 020,40	6 020,40	6 020,40
<i>Затраты на оперативное лечение</i>			
Функциональная эндоскопическая хирургия	15 150,45	5 224,38	20 374,82
Стандартное оперативное вмешательство (петлевая полипотомия и т. д.)	1 348,45	464,99	1 813,44
Затраты на повторное оперативное вмешательство	4 797,64	2 002,68	6 800,32
Затраты на купирование обострения БА после оперативного лечения	2 490,71	1 142,47	3 633,18
<i>Затраты на лечение обострений</i>			
в условиях стационара	8 916,82	3 031,37	11 948,18
амбулаторное ведение	10 276,83	2 695,58	12 972,41
<i>Прямые немедицинские затраты / Direct non-medical costs</i>			
Выплаты по листам нетрудоспособности в связи с оперативным лечением	4 517,88	1 557,92	6 075,80
Выплаты по листам нетрудоспособности (стационарное лечение при обострении)	4 673,64	1 791,87	6 465,52
Выплаты по листам нетрудоспособности (амбулаторно-поликлиническое лечение при обострении)	8 218,76	2 155,76	10 374,52
<i>Непрямые затраты / Indirect treatment costs</i>			
Потери ВВП из-за потери заработка по причине временной нетрудоспособности (оперативное лечение)	16 613,35	5 728,83	22 342,18
Потери ВВП из-за потери заработка по причине временной нетрудоспособности (стационарное лечение обострения)	25 273,70	8 035,56	33 309,26
Потери ВВП из-за потери заработка по причине временной нетрудоспособности (амбулаторно-поликлиническое лечение обострения)	30 222,38	7 927,24	38 149,62

Примечания: БА — бронхиальная астма; ВВП — валовый внутренний продукт; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ПРС — полипозный риносинусит.

Notes: БА — asthma; ВВП — GDP — gross domestic product; ГИБП — GIBP — biological drug; ПРС — RwNP — rhinosinusitis with nasal polyps.

Таблица 7

Влияние применения препарата дупилумаба на затраты при ПРС+ТБА в течение года

Table 7

Dupilumab influence on costs in RwNP+SA patient during one year

Показатель / Parameter	Текущая практика / Current practice	Лечение дупилумабом / Proposed practice with dupilumab
Средневзвешенные затраты на лекарственную терапию (за исключением ГИБП), руб./пациент	38 816,35	30 732,21
Средневзвешенные затраты на ГИБП, руб./пациент	92 039,65	1 107 877,81
Прямые медицинские нелекарственные затраты, руб./пациент	222 560,93	119 647,18
Прямые немедицинские затраты, руб./пациент	48 522,92	22 624,75
Непрямые затраты на текущий год, руб./пациент	174 928,48	89 272,01
Непрямые затраты до окончания экономической активности, руб. / пациент трудоспособного возраста	1 305 015,06	223 008,90
Итого, руб./пациент	1 881 883,39	1 593 162,87
Разница, руб./пациент	+288 720,52 (+18,1 %)	

Примечания: ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ПРС — полипозный риносинусит; ТБА — тяжёлая бронхиальная астма.

Notes: ГИБП — GIBP — biological drug; ПРС — RwNP — rhinosinusitis with nasal polyps; ТБА — SA — severe asthma.

Обсуждение / Discussion

В настоящее время отсутствуют точные данные о распространённости ПРС в целом в популяции. Мало крупных популяционных эпидемиологических исследований, которые проводятся с использованием современной диагностики риносинуситов, и ещё меньше исследований, которые конкретно определяют долю пациентов с ПРС. Несмотря на это, уже имеются данные о том, что ПРС сопровождается существенными экономическими затратами [32]. В зарубежной литературе в течение последних 5 лет отмечается значительный рост интереса к данной проблематике.

В работе *Bhattacharyya N и др.*, 2019 [33] представлена оценка экономического бремени ПРС в США, было показано, что по сравнению с общей популяцией пациентов без риносинусита ПРС приводит к дополнительным ежегодным тратам в размере \$11507 на 1 больного, при этом наличие коморбидных состояний (необходимость повторных хирургических вмешательств, наличие БА, необходимость применения системных ГКС или макролидов) ещё больше увеличивает общий уровень затрат: до \$26724, \$22456, \$20695 и \$20990 на 1 пациента соответственно. В Нидерландах была проведена оценка прямых и непрямых затрат, связанных с ПРС, которые составили €1501 и €5659 на 1 пациента в год соответственно. Суммарное экономическое бремя ПРС оценено как €1,9 млрд в год [34].

В настоящее время отсутствуют сравнительные фармакоэкономические исследования применения различных ГИБП у пациентов с ПРС, однако в ряде работ представлены попытки оценить экономиче-

скую эффективность применения дупилумаба по сравнению со стандартными методами лечения, например в работе *Scangas GA и др.*, 2021 по сравнению с эндоскопическим хирургическим вмешательством [35], в работе *Yong M и др.*, 2021 [36] в группе пациентов с аспириновой триадой по сравнению с десенсибилизацией аспирином.

Анализ отечественной литературы показал, что оценка экономического бремени ПРС для России ещё не проводилась. Однако следует принять во внимание, что прогredientное течение, высокая распространённость, степень инвалидизации и уровень затрат при коморбидном состоянии ТБА и ПРС обуславливают значительное социальное и экономическое бремя не только на экономическую систему Российской Федерации, но и на общество в целом. Настоящая проблема требует внедрения современных подходов к терапии пациентов данной группы, таких как применение ГИБП, которые позволят не только улучшить показатели клинической эффективности, но и сэкономить бюджетные средства.

Выводы / Conclusion

- Настоящая работа является первым опытом по оценке экономического бремени ПРС отдельно и в сочетании с ТБА среди взрослых пациентов в РФ.
- Затраты, связанные с ведением 1 пациента с ПРС, составили 234 217,71 руб. в год при условии оказания пациенту различных видов медицинской помощи (амбулаторной и стационарной).
- Средневзвешенные затраты на 1 пациента с ПРС + ТБА составили 1 881 883,39 руб., причём значительная часть приходится на непрямые затраты.

- Оценка влияния применения препарата дупилумаб показала, что его назначение позволит снизить затраты на 1 пациента с ПРС + ТБА до 1 593 162,87 руб. (на 15,3 %) в год.
- Размер целевой популяции для анализа составил 896 человек с ПРС + ТБА, которым показано назначение ГИБП, с учётом данных Регистра пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой. Дополнительный анализ размера популяции выявил, что потенциальное число таких пациентов может достигать 39 тыс. человек.
- Результаты анализа «стоимости болезни» показали, что общее экономическое бремя ПРС + ТБА в настоящее время в РФ составляет около 1,7 млрд руб. в год.
- Применение препарата дупилумаб у пациентов с ПРС + ТБА позволяет снизить экономическую нагрузку на бюджет и общество на 259 млн руб. в год.
- Скрытое экономическое бремя ПРС + ТБА может достигать 73,4 млрд руб., при этом применение

препарата дупилумаб у расчётной когорты позволит сэкономить до 11,3 млрд руб. в год.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке АО «Санофи Россия», получены научные независимые результаты.

Conflict of interest. This work has been supported by JSC Sanofi Russia, results are independent.

Участие авторов. Крысанов И. С. — разработка концепции исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи; Крысанова В. С. — обзор литературы по теме, расчёты, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Ермакова В. Ю. — сбор и обработка материала.

Participation of authors. Krysanov IS — concept, scientific consultation, editing of the manuscript; Krysanova VS — literature review, calculation, interpretation of results, writing of the manuscript; Ermakova VYu — sources and working with materials.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

SPIN-код: 6433-2420

Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета, Москва, Россия; н. с. ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия; преподаватель кафедры терапии с курсом клинической фармакологии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия

Ермакова Виктория Юрьевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры химии Института фармации им. А. П. Нелюбина Сеченовского Университета, Москва, Россия; преподаватель кафедры терапии с курсом клинической фармакологии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия

Krysanov Ivan S.

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN code: 1290-4976

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Head of the Department of Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

Krysanova Vera S.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

SPIN code: 6433-2420

MD, PhD student of Department of Clinical pharmacology and Propaedeutics of internal diseases in N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; Researcher in SBI of MR «Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region», Krasnogorsk, Russia; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

Ermakova Viktoriya Yu.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

SPIN code: 8039-3069

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Pharmacy in A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov University, Russia, Moscow; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

Литература / References

1. Зырянов С. К., Дьяков И. Н., Карпов О. И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):4–12 [Zyryanov SK, Dyakov IN, Karpov OI. Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2019;(3):4–12. (In Russ).]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10078
2. Крысанов И. С., Крысанова В. С., Карпов О. И., Ермакова В. Ю. Экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба. *Качественная клиническая практика*. 2020;(3):15–26 [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;(3):15–26. (In Russ).]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26
3. Крысанов И. С., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при тяжёлой бронхиальной астме. *Качественная клиническая практика*. 2020;(5):15–26 [Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. The clinical-economic analysis of Dupilumab in severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;(5):15–26. (In Russ).]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26
4. Чичкова Н. В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе. *Русский медицинский журнал*. 2015;(18):1132–6 [Chichkova NV. Asthma and rhino diseases: a common of pathological processes. *RMJ*. 2015;(18):1132–6. (In Russ).].
5. Курбачёва О. М., Дынева М. Е., Шиловский И. П., Савлевич Е. Л., Ковчина В. И., Никольский А. А., Савушкина Е. Ю., Хаитов М. Р. Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой: клинические особенности и клеточная характеристика локального и системного воспаления. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):32–49. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.004 [Kurbacheva OM, Dyneva ME, Shilovskii IP, Savlevich EL, Kovchina VI, Nikolskii AA, Savushkina EYu, Khaitov MR. Polypous rhinosinusitis in combination with bronchial asthma: clinical features and cellular characteristics of local and systemic inflammation. *Russian journal of Allergy*. 2020;17(1):32–49. (In Russ).]. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.004
6. Castillo Vizuetе JA, Sastre J, Del Cuvillo BA et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(3):146–55. doi: 10.1016/j.arbres.2018.09.001
7. Савлевич Е. Л., Гаганов Л. Е., Егоров В. И., Курбачёва О. М., Герасимов А. Н., Шачнев К. Н. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации. *Иммунология*. 2018;39(4):208–13 [Savlevich EL, Gaganov EL, Egorov IV, Kurbacheva OM, Gerasimov AN, Shachnev KN. A comparative pilot study of endotypes of polypous chronic rhinosinusitis patients living in different geographical regions of the Russian Federation. *Immunologiya*. 2018;39(4):208–13. (In Russ).]. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213
8. Бондарева Г. П. Астматическая триада. Клинико-иммунологическая характеристика. Пути формирования. Терапевтические подходы: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2009 [Bondareva GP. Asthmatic triad. Clinic-immunologic characteristic. Ways of creation. Therapeutic approaches [dissertation]. Moscow, 2009. (In Russ).].
9. Курбачёва О. М., Дынева М. Е., Шиловский И. П. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021;31(1):7–19 [Kurbacheva OM, Dyneva ME, Shilovskiy IP et al. Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(1):7–19. (In Russ).]. doi:10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19
10. Дынева М. Е., Аминова Г. Э., Курбачёва О. М., Ильина Н. И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(1):18–31 [Dyneva ME, Aminova GE, Kurbacheva OM, Il'ina NI. Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):18–31. (In Russ).]. doi: 10.36691/RAJ.2021.18.1.008
11. Bachert C, Han JK, Desrosiers M et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
12. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
13. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–96. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
14. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] [State Drugs' Registry [Internet]. (In Russ).]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 01.07.2021).
15. Peters AT, Han JK, Hellings P et al. Indirect treatment comparison of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2461–71.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.031
16. Lipworth BJ, Chan R. The choice of biologics in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;S2213-2198(21):00826-6. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.023.
17. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / ed. V. B. Gerasimov, A. L. Khokhlov, O. I. Karpov. Moscow: Medicina, 2005. (In Russ).].
18. МОО «Российское Респираторное Общество». Регистр пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой (по состоянию на 31.12.20 года) [Электронный ресурс] [МОО «Russian Respiratory Society». Register of severe asthma patients (on 31.12.20) [Internet]. (In Russ).]. Доступно по: <https://spulmo.ru/proekty/regist-r-patsientov-s-bronkhialnoy-astмой/> (дата обращения 01.06.2021).
19. Nenashva N, Belevsky A. Characteristics of patients with severe asthma in the Russian Federation — The Russian Severe Asthma Registry. *Am J Resp Critical Care Med*. 2019;199:A1337. doi:10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A1337
20. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Москва — Санкт-Петербург, 2014. 20 с. [Электронный ресурс]. [The national medical otorhinolaryngological association. Clinical guidelines “Rhinosinusitis with nasal polyps”. Moscow — Saint-Petersburg, 2014 [Internet]. (In Russ).]. Доступно по: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations> (дата обращения 09.06.2021).
21. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl 29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.60
22. Российский фармацевтический портал «Фарминдекс.рф» [Электронный ресурс] [The Russian pharmaceutical portal Pharmindex.rf [Internet]. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.pharmindex.ru> (дата обращения 26.06.2021).
23. Постановление Правительства Российской Федерации № 2299 от 28 декабря 2020 г. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». М., 2021 [Govt Order #2299 28.12.2020 “About the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023. Moscow, 2021. (In Russ).].
24. Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования. Протокол заочного заседания членов рабочей группы от 29 декабря 2020 г. № 06/11/8. 2020 [Federal Obligatory Medical Insurance Fund. Guidelines on ways for payment for medical care at the expense of obligatory medical insurance. Minutes of the meeting of the working group members dated December 29, 2020 No. 06/11/8. 2020. (In Russ).]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373747/ (дата обращения 03.03.2021).
25. Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В., Ивахненко О. И. Методические рекомендации по расчёту затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. М.: ФГБУ «ЦЭКМП», 2017. 24 с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, Ivakhnenko OI. The guidelines for costs calculation in clinical-economic investigations of drugs. Moscow: FGBU, 2017. (In Russ).].

26. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика [Электронный ресурс] [The Federal State statistic service. The official statistic [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/10705> (дата обращения 26.06.2021).
27. Пенсионный фонд Российской Федерации [Электронный ресурс] [The pension Russian Fund. [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://pfr.gov.ru/> (дата обращения 13.06.2021).
28. Приказ Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.2012 (зарегистрировано в Минюсте России 28.04.2012 N 23983) «Об утверждении Методологии расчёта экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» [Электронный ресурс]. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» [Order of Ministry of Economic Development of Russia № 192, Ministry of Health and Social Development of Russia № 323n, Finance ministry of Russia № 45n, Rosstat № 113 on 10.04.2012 "About Methodology of economic losses due to mortality and disability approvment" [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://minjust.consultant.ru/documents/1960> (дата обращения 13.06.2021).
29. Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрина Е. М. и др. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы: часть I и II. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации, 2020 [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM et al. Morbidity of the Russian population in 2019. Statistical materials: Chapters I & II. Moscow: FGBU "The central institute of health care organization and informatization, 2020. (In Russ.)]. Доступно по: <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (дата обращения 12.04.2021).
30. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF et al. A Randomized, Controlled Phase 3 Study, Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study to evaluate Dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate to-severe asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737–48. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4
31. Kaur BP, Lahewala S, Arora S et al. Asthma: hospitalization trends and predictors of in-hospital mortality and hospitalization costs in the USA (2001–2010). *Int Arch Allergy Immun.* 2015;168(2):71–8. doi: <https://doi.org/10.1159/000441687>
32. Chen S, Zhou A, Emmanuel B et al. Systematic literature review of humanistic and economic burdens of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(11):1913–26. doi: 10.1080/03007995.2020.1815683
33. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope.* 2019;129(9):1969–75. doi: 10.1002/lary.27852.
34. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2020;58(3):213–7. doi: 10.4193/Rhin19.468
35. Scangas GA, Wu AW, Ting JY et al. Cost Utility analysis of Dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope.* 2021;131(1):E26–E33. doi: 10.1002/lary.28648.
36. Yong M, Wu YQ, Howlett J et al. Cost-effectiveness analysis comparing dupilumab and aspirin desensitization therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021. Jul 26. doi: 10.1002/alr.22865

Взаимодействие пищевых продуктов и лекарственных средств как фактор риска развития лекарственно индуцированных заболеваний: эпидемиология, факторы риска, потенциальные механизмы развития взаимодействий

Переверзев А. П.¹, Остроумова О. Д.^{1, 2}

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

² — ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. Введение любого лекарственного средства (ЛС) потенциально ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР), частота возникновения которых в развитых и развивающихся странах оценивается в 6,3 (3,3—11,0) и 5,5 % (1,1—16,9) соответственно. Многие НР повышают смертность и/или заболеваемость и/или становятся причиной возникновения клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации. Был введен специальный термин — «лекарственно индуцированные заболевания» (англ. drug-induced diseases). Продукты питания могут взаимодействовать с ЛС и повышать риски развития НР, в том числе серьезных НР. Прием как пищи в целом, так и определенных продуктов питания одновременно с некоторыми лекарствами может влиять на общую биодоступность, фармакокинетику, фармакодинамику и терапевтическую эффективность лекарств за счет изменений абсорбции и метаболизма ЛС. Ярким примером влияния пищи на фармакокинетический профиль ЛС является изменение биодоступности ингибитора тирозинкиназы лапатиниба: по сравнению с приемом натощак биодоступность лапатиниба в разовой дозе 1 500 мг после приема его вместе с высококалорийной стандартной пищей увеличивается в среднем на 325 % — в 4,25 раза. Другими словами, концентрация препарата в сыворотке крови после приема одной таблетки одновременно с пищей сопоставима с приемом 4 таблеток натощак. В настоящее время отсутствуют рекомендации по выбору режима дозирования ЛС в зависимости от качественного и количественного состава пищи, а также учитывающего потенциальные взаимодействия с компонентами пищи, хотя данные рекомендации крайне необходимы пациентам и специалистам практического здравоохранения. В связи с этим в данной статье суммированы имеющиеся на момент написания в открытых источниках данные, касающиеся влияния продуктов питания на абсорбцию и метаболизм ЛС, а также описаны возможные механизмы взаимодействия.

Ключевые слова: лекарственные средства; нежелательные реакции; лекарственно индуцированные заболевания; взаимодействия «лекарство-пища»

Для цитирования:

Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Взаимодействие пищевых продуктов и лекарственных средств как фактор риска развития лекарственно индуцированных заболеваний: эпидемиология, факторы риска, потенциальные механизмы развития взаимодействий. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):31–38. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-31-38>

Поступила: 11 августа 2021 г. **Принята:** 21 августа 2021 г. **Опубликована:** 22 сентября 2021 г.

Food-drug interaction as a risk factor of drug-induced diseases: epidemiology, risk factors, potential mechanisms of interaction

Pereverzev AP¹, Ostroumova OD^{1, 2}

¹ — FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Abstract. Any drug is potentially associated with the risk of adverse drug reactions (ADRs), the incidence of which in developed and developing countries is estimated at 6.3 (3.3—11.0) and 5.5 % (1.1—16.9), respectively. Many ADRs increase mortality and / or morbidity and / or cause clinical manifestations that require a patient to seek medical help or hospitalization; a special term has been introduced — drug-induced diseases. Food can interact with drugs and increase the risk of ADRs, including serious ones. The simultaneous intake of food and drugs can affect the bioavailability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and

therapeutic efficacy of drugs due to changes in drug absorption and metabolism. A striking example of the effect of food on the pharmacokinetic profile of drugs is the change in the bioavailability of the tyrosine kinase inhibitor lapatinib: compared with taking on an empty stomach, the bioavailability of lapatinib in a single dose of 1 500 mg after taking it together with high-calorie standard food increases by an average of 325 % — 4.25 times. In other words, the concentration of the drug in the blood serum after taking one tablet at the same time with food is comparable to taking 4 tablets on an empty stomach. Currently, there are no recommendations for choosing a dosage regimen for drugs depending on the qualitative and quantitative composition of food, as well as taking into account potential interactions with food components, although these recommendations are extremely necessary for patients and healthcare professionals. In this regard, this article summarizes the data available at the time of writing in open sources concerning the effect of food on the absorption and metabolism of drugs, and also describes the possible mechanisms of interaction.

Keywords: drugs; adverse drug reactions; drug-induced diseases; food-drug interaction

For citation:

Pereverzev AP, Ostroumova OD. Food-drug interaction as a risk factor of drug-induced diseases: epidemiology, risk factors, potential mechanisms of interaction. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2021;(3):31-38. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-31-38>

Received: August 11, 2021. **Accepted:** August 21, 2021. **Published:** September 22, 2021

Введение / Introduction

Введение любого лекарственного средства (ЛС) потенциально ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР), частота возникновения которых в развитых и развивающихся странах оценивается в 6,3 (3,3–11,0) и 5,5 % (1,1–16,9) соответственно [1]. По данным ряда авторов, наиболее часто осложнения фармакотерапии развиваются со стороны центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 2]. В связи с тем, что многие НР повышают смертность и/или заболеваемость и/или становятся причиной возникновения клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации, был введён специальный термин — «лекарственно индуцированные заболевания» (ЛИЗ, англ. drug-induced diseases) [3]. Выделяют ряд немодифицируемых (например, возраст, женский пол) и модифицируемых факторов, повышающих риск их развития [4, 5]. Одним из модифицируемых факторов риска развития лекарственно индуцированных заболеваний является взаимодействие лекарственных препаратов и пищевых продуктов, кроме того подобное взаимодействие может снижать эффективность фармакотерапии [3]. Продукты питания могут взаимодействовать с ЛС и повышать риски развития НР, в том числе серьёзных НР и ЛИЗ. Приём как пищи в целом, так и определённых продуктов питания одновременно с некоторыми ЛС может влиять на общую биодоступность, фармакокинетику, фармакодинамику и терапевтическую эффективность медикаментов. Понимание механизмов, лежащих в основе данного взаимодействия, важно для разработки мер профилактики НР и безопасного применения ЛС [6].

Эпидемиология / Epidemiology

Точных данных об эпидемиологии и распространённости случаев взаимодействия ЛС и продуктов питания в клинической практике нет, а литературные данные ограничены [6, 7–12].

По данным Kang SP и Ratain MJ [7], 34 из 99 ЛС, получивших одобрение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (United States Food and Drug administration, US FDA) в период с января 2000 г. по май 2009 г., имели риски клинически значимого взаимодействия с пищевыми продуктами [7]. В частности, многие противоопухолевые препараты (например, афатиниб, акситиниб, кабозантиниб, эрлотиниб, иматиниб, сорафениб, сунитиниб и др.) вследствие низкой растворимости в воде в эксперименте продемонстрировали изменение биодоступности при одновременном приёме с пищей [8].

В кросс-секционном описательном исследовании Abdollahi M и соавт. [9], в которое вошли медицинские данные 400 пациентов, находившихся на стационарном лечении, изучались риски развития потенциальных взаимодействий между пищевыми продуктами и ЛС. Из 19 наиболее часто назначаемых ЛС (карведилол, диклофенак, изосорбида динитрат, магния гидроксид, спиронолактон, ранитидин, нитроглицерин, комбинация гидрохлоротиазид + триамтерен, метронидазол, железа сульфат, метопролол, ко-тримоксазол, каптоприл, ацетилсалициловая кислота (АСК), омепразол, амиодарон, комбинация клидиния бромид + хлордiazепоксид, ловастатин, пропранолол) 17 (кроме магния гидроксида и АСК) назначались без учёта времени приёма пищи, а потому имели высокие риски взаимодействий и, как следствие, изменения профилей эффективности и безопасности, например за счёт колебаний кон-

центрации ЛС в плазме крови. Лидерами по числу назначений без учёта потенциальных взаимодействий с пищей были нитроглицерин, метронидазол (100 % случаев для обоих ЛС), каптоприл (86,7 %) и сульфат железа (83,8 %) [10].

R. E. F. L. de Carvalho и соавт. [10] с помощью специального программного обеспечения Drug Reax® проанализировали распространённость потенциальных взаимодействий ЛС с препаратами для энтерального питания через 24 и 120 часов госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Энтеральное питание в течение первых 24 часов получали 28,5 % пациентов, а через 120 часов — 44,8 %, при этом количество случаев взаимодействий ЛС и препаратов для энтерального питания составило 6,3 % через 24 часа и 7,7 % — через 120 часов [10].

S. J. F. Neves и соавт. [11] изучали распространённость потенциальных взаимодействий между ЛС и продуктами питания в группе пациентов пожилого и старческого возраста ($n=342$). Потенциальные взаимодействия с пищевыми продуктами определялись с помощью программного комплекса MICROMEDEX® Interaction. Распространённость потенциальных взаимодействий «ЛС-пища» составила 58,5 %, при этом максимальные риски развития НР вследствие подобного взаимодействия присутствовали у больных, принимавших одновременно с пищей несколько ЛС. Среди назначений чаще других встречались следующие группы ЛС с высоким потенциальным риском взаимодействия с пищевыми продуктами: сахароснижающие ЛС (6,8 %), антигипертензивные препараты (в том числе диуретики (13 %), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (11,2 %), бета-адреноблокаторы (2 %)), а также анальгетики (8,4 %). Среди конкретных ЛС с высокими рисками развития потенциальных НР вследствие взаимодействия с продуктами питания по частоте назначений лидировали каптоприл (36,3 %), пропранолол (17,9 %), метформин (15,1 %), алендронат (6,5 %) и фуросемид (2,1 %) [11].

Факторы риска развития взаимодействий между продуктами питания и ЛС / Risk factors for drug-food interactions

В работе Abdollahi M и соавт. [9] при проведении множественной логистической регрессии после внесения поправок на искажающие факторы выявлено, что статистически значимо ассоциированы с более высоким риском потенциальных взаимодействий пищевых продуктов и ЛС были возраст [$\beta=0,005$, CI: 0,0–0,01; $P=0,033$], одновременный приём большого количества ЛС [$\beta=0,1$, ДИ: 0,083–0,117; $P<0,001$] и длительность патологического состояния/заболевания (чем дольше оно сохраняется / не купируется, тем выше риски) [$\beta=-0,037$, CI: от –0,05 до –0,023; $P<0,001$]. Также наиболее часто клинически значимые взаимо-

действия ЛС и пищи наблюдались у женщин и лиц с низким уровнем образования [9]. Аналогичные данные были получены Neves SJF и соавт. [11], которые пришли к выводу, что полипрагмазия, одновременный приём ЛС и пищи, отсутствие консультирования по вопросам правильного приёма ЛС, а также наличие некоторых хронических заболеваний (сахарный диабет) повышают риски развития НР вследствие взаимодействия ЛС и продуктов питания [11].

Потенциальные механизмы развития взаимодействий ЛС и пищи / Potential mechanisms for drug-food interactions

Выделяют 2 основных типа взаимодействия ЛС и пищи: фармакокинетический (на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения) и фармакодинамический (на уровне рецепторов и фармакологических эффектов) [6].

Фармакокинетический тип взаимодействия ЛС и продуктов питания / Pharmacokinetic drug-food interactions

Изучение влияния продуктов питания или напитков на фармакокинетический профиль ЛС является неотъемлемой частью процесса регистрации нового лекарственного препарата. Как правило, оценивается биодоступность ЛС в эксперименте с участием здоровых добровольцев, в котором определяется концентрация испытуемого ЛС в плазме крови за определённый временной промежуток натощак и после одновременного приёма с пищей [6].

Так как биодоступность ЛС при его приёме одновременно с пищей сильно зависит от его количественного и химического состава, Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (US FDA) в 2002 г. выпустило руководство по проведению исследований биодоступности и биоэквивалентности ЛС на фоне приёма пищи (FDA, 2002), что позволило стандартизировать качественный и количественный состав пищи в условиях эксперимента. Несколько позже аналогичные документы были приняты Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA) и Евразийской экономической комиссией [6, 12, 13].

Согласно данным документам, пища, принимаемая добровольцами в эксперименте, должна быть высококалорийной (800–1000 ккал) и жирной (500–600 ккал от общего количества калорий должны быть получены из жиров) [6, 12, 13]. В руководствах FDA и EMA также приведён пример рациона, соответствующего данным требованиям: два ломтика тоста со сливочным маслом, два ломтика жареного бекона, два яйца, обжаренные на сливочном масле, 113 г картофельных оладий, 240 мл цельного молока [6, 12, 13].

Ярким примером влияния пищи на фармакокинетический профиль ЛС является изменение биодоступности ингибитора тирозинкиназы лапатиниба: по сравнению с приёмом натощак биодоступность лапатиниба в разовой дозе 1 500 мг после приёма его вместе с высококалорийной стандартной пищей увеличивается в среднем на 325 % — в 4,25 раза (!) [14]. Другими словами, концентрация препарата в сыворотке крови после приёма одной таблетки одновременно с пищей сопоставима с приёмом 4 таблеток натощак. Фармакокинетика другого противоопухолевого препарата вемурафениба также изменяется на фоне одновременного приёма с пищей (площадь под кривой (AUC) увеличивается примерно в 5 раз при приёме с пищей). Тем не менее в инструкции по медицинскому применению, утверждённой ЕМА, говорится о том, что данный препарат «можно принимать независимо от приёма пищи, однако предпочтительнее избегать приёма препарата на голодный желудок», хотя на самом деле в случае приёма этого препарата одновременно с пищей требуется приём более низких доз препарата [6].

В настоящее время отсутствуют рекомендации по выбору режима дозирования ЛС в зависимости от качественного и количественного состава пищи, а также учитывающего потенциальные взаимодействия с компонентами пищи, хотя данные рекомендации крайне необходимы пациентам и специалистам практического здравоохранения [6].

Продукты питания могут изменять абсорбцию, метаболизм, распределение и выведение ЛС.

Влияние пищи на абсорбцию ЛС / Effect of food on drug absorption

После физической и химической обработки в ротовой полости и желудке съеденная пища попадает в кишечник, где происходит её всасывание и частично метаболизм. Транспорт любых молекул через биологические мембраны (в том числе продуктов питания и ЛС) может происходить путём пассивного (по градиенту концентрации, без затрат энергии) или активного (с помощью белков-переносчиков, с затратами энергии) транспорта [6, 15]. Поскольку для всасывания молекул ЛС и продуктов питания используются одни и те же пути и белки-транспортёры, взаимодействие продуктов питания и ЛС вследствие конкуренции неизбежно [16].

Взаимодействие на уровне белков-переносчиков / drug-food interaction involving plasma proteins

Органические анион-транспортующие полипептиды (OATP) / Organic Anion Transporting Polypeptides

Одними из основных транспортных белков, на уровне которых возможно взаимодействие продуктов питания и ЛС, является семейство органических анион-транспортующих полипептидов (Organic Anion

Transporting Polypeptides, OATP), которые представляют собой семейство белков-транспортёров, локализующихся в печени и кишечнике. OATP участвуют в транспорте эндогенных субстратов, включая желчные кислоты, гормоны щитовидной железы, простагландины, глюкурониды, билирубин, а также всасывании продуктов питания и ЛС [17]. В частности, OATP2B1 (и в меньшей степени OATP1A2) присутствует на апикальной мембране кишечных энтероцитов и принимает активное участие в pH-зависимой абсорбции как питательных веществ, так и лекарств-субстратов (статины, ингибиторы протеаз, фексофенадин, мидазолам, монтелукаст, алискирен и талинолол) из пищеварительного тракта [18]. Многочисленные исследования на людях доказали клинически значимое снижение кишечной абсорбции этих препаратов при приёме внутрь одновременно с грейпфрутовым, апельсиновым и яблочным соками, обусловленное, по всей видимости, наличием в них большого количества флавоноидов [19, 20]. В *in vitro* экспериментах было обнаружено, что флавоноловые гликозиды и катехины, присутствующие в экстрактах трав и зелёном чае, а также некоторые красители, подсластители и консерванты, используемые в пищевой промышленности (например, куркумин, бриллиантовый синий, бриллиантовый чёрный и др.), также способны ингибировать OATP [21]. В работах Dresser GK и соавт. [22] было показано снижение биодоступности фексофенадина (субстрат OATP и P-gp), на фоне одновременного приёма с фруктовым соком из-за более выраженного ингибирования OATP по сравнению с P-gp [22].

Переносчик пептидов 1 (PepT 1) / Oligopeptide transporter

Переносчик пептидов 1 (PepT 1) в основном локализуется в апикальных мембранах эпителиальных клеток кишечника и участвует в абсорбции ди- и трипептидов и ЛС-субстратов, в том числе β-лактамов антибиотиков, цефалоспоринов, леводопы, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [6]. В работе Tsui JK и соавт. [23] было показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона, принимавших леводопу, эффективность терапии была выше на фоне рациона с низким содержанием белка по сравнению с пациентами, принимавшими высокобелковую пищу [23]. При этом наблюдаемые изменения не коррелировали с концентрацией леводопы в сыворотке крови [23]. Кроме того, в экспериментах на моделях животных (мыши и рыбки данио) было показано, что голодание увеличивает транскрипцию PepT 1, что теоретически может приводить к усилению всасывания ЛС-субстратов [24].

P-гликопротеин (P-gp) / P-glycoprotein

P-гликопротеин является одним из наиболее изученных белков-переносчиков, для которого известен целый ряд клинически значимых взаимодействий ЛС с пищевыми продуктами, из которых наиболее хоро-

шо изучены взаимодействия с грейпфрутовым соком и зверобоем продырявленным, который в России заваривали как чай и пили как с лечебной целью, так и просто как приятный напиток. В настоящее время зверобой входит в состав многих биологически активных добавок (БАД), которые в соответствии с законодательством Российской Федерации относятся к продуктам питания [25]. Р-гр локализуется в большом количестве тканей, в том числе ЖКТ [26]. Субстратами Р-гр являются многие антиаритмические препараты, дигоксин, некоторые антигипертензивные препараты, циклоспорин, такролимус, фексофенадин, морфин и др. [6]. Фуранокумарины и флавоноиды, присутствующие в большом количестве во фруктах и овощах, считаются основными ингибиторами Р-гр [27].

Другие белки-переносчики / Other protein-transporters

В апикальной мембране энтероцитов помимо Р-гр экспрессируются и другие белки множественной лекарственной резистентности (multidrug resistance-associated protein, MRP), в том числе белок устойчивости рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), которые задействованы в транспорте конъюгированных метаболитов, включая производные глутатиона, глюкурониды и др. [28]. Флавоноиды являются обычными ингибиторами этих переносчиков. Так, *van Zanden JJ и соавт.* [29] обнаружили, что метаболиты кверцетина (флавоноид, содержащийся в каперсах, гречневой крупе, луке (особенно красном), яблоках, перце, чесноке, золотом усе, красном винограде, чае, цитрусовых и др. продуктах), образующиеся во время второй фазы метаболизма, особенно глюкурониды, являются мощными ингибиторами MRP *in vitro* [29]. *Chalet C и соавт.* [30] наблюдали ускоренное образование и экскрецию данных метаболитов на апикальной мембране энтероцитов в тонком кишечнике добровольцев после приёма кверцетина [30].

BCRP также участвует в транспорте конъюгированных метаболитов, однако данные, подтверждающие это *in vivo*, ограничены [31]. Субстратами BCRP являются образующиеся в процессе метаболизма статинов, стероидных гормонов, фолиевой кислоты, витаминов В2 и К3 (менадион, ахинон) конъюгаты, например с сульфатами, полиглутаматом, бензо[а]пиреном, глюкуроновой кислотой и др. [32]. Для изучения потенциальной роли этого белка в процессах взаимодействия ЛС и продуктов питания требуются дальнейшие исследования.

Изменение подвижности мембран / Changes in membrane fluidity

Молекулы, которые увеличивают подвижность («текучесть») мембран энтероцитов, теоретически могут влиять на абсорбцию ЛС за счёт увеличения скорости диффузии ЛС [33]. Так, флавоноиды, холестерин и альфа-токоферол встраиваются в клеточные мембраны, изменяя их конфигурацию, хотя клиническая значимость этого феномена пока не известна [34].

Влияние пищи на метаболизм ЛС / The effect of food on drug metabolism

Основной системой, осуществляющей метаболизм ЛС в организме, является цитохром Р-450 (CYP) — семейство ферментов, локализованных преимущественно в печени, но также экспрессируемых клетками ЖКТ [6, 15]. Энтероциты обычно являются первым местом метаболизма ЛС, принятых внутрь. Основными (<95 %) изоферментами CYP, экспрессируемыми в тонком кишечнике человека, являются CYP3A и CYP2C9 [35]. Именно CYP3A энтероцитов опосредует пресистемный метаболизм некоторых ЛС, например циклоспорина, верапамила, фелодипина, мидазолама, такролимуса, симвастина, нифедипина, интенсивность которого может быть усилена индукторами этих ферментов, такими как рифампицин [6, 35, 36] (таблица 1).

Таблица 1

Примеры ЛС — субстратов некоторых изоферментов цитохрома Р-450, локализованных в стенке кишечника [6, 35, 36]

Table 1

Examples of drugs — substrates of some cytochrome P-450 isoenzymes localized in the intestinal wall [6, 35, 36]

Изофермент	ЛС
CYP3A	Аванафил, азолы*, алпразолам, алфентанил, амиодарон*, апрепитант, аторвастатин, бензодиазепины*, блокаторы кальциевых каналов*, будесонид, буспирон, варденафил, дазатиниб, дарифенацин, дарунавир, делавирдин*, дронедазон, ибрутиниб, индинавир, индинавир*, карбамазепин*, кветиапин, кларитромицин*, колхицин, кониваптан, кофеин*, лидокаин*, ловастатин, лопинавир*, лоратидин*, луразидон, мававирик, метадон*, мидазолам, налоксегол, нелфинавир*, низолдипин, омепразол*, пимозид, преднизон*, прогестерон*, ривароксабан, ритонавир*, саквинавир, саквинавир*, силденафил, силденафил*, сиrolimus*, статины*, тадалафил, такролимус*, тамоксифен*, тикагрелор, толваптан, триазолам, фелодипин, фентанил*, финастерид*, циклоспорин*, эбастин, эверолимус, элетриптан, эналаприл*, эплеренон, эритромицин*, эстрадиол*, эстроген*, (г)-варфарин*
CYP2C9	вальпроаты, глибенкламид, глипизид, диклофенак, индометацин, нифедипин, пироксикам, прогестерон, тестостерон, трициклические антидепрессанты, фенитоин, флуоксетин, целекоксиб, (s)-варфарин

Примечания: CYP — цитохром Р-450; * — лекарственные средства, метаболизируемые CYP3A4.

Notes: CYP — cytochrome P-450; * — drugs metabolized by CYP3A4.

Клинически значимые взаимодействия ЛС и пищи происходят вследствие ингибирования активности ферментов, участвующих в I и II фазе метаболизма ЛС, а также белков-переносчиков, например, на фоне приёма фруктовых соков, фенольных и полифенольных соединений (например, р-крезол, выделенный из малины и ежевики; 3-этилфенол и 3,4-диметилфенол, отвечающие за дымный вкус некоторых какао-бобов; гидрохинон и др.) [16]. Так, *Won CS и соавт.* [16] показали, что одновременный приём соков цитрусовых и ЛС — субстратов CYP3A приводит к увеличению концентрации ЛС в плазме крови после их перорального (но не внутривенного) введения, что демонстрирует взаимодействие, опосредованное именно CYP3A, локализованным в кишечнике [16]. Изменение активности данных изоферментов может приводить к развитию НР, характерных для некоторых классов ЛС (например, миопатия при применении статинов) [6].

В таблице 2 суммированы данные о влиянии продуктов питания на активность изоферментов цитохрома P-450 и иных значимых для метаболизма ЛС ферментов и белков-транспортёров [6–39].

Заключение / Conclusion

Таким образом, ЛС и продукты питания могут взаимодействовать друг с другом на фармакокинетическом уровне. Одновременный приём продуктов питания и ЛС может изменять степень абсорбции и метаболизм последних, что будет оказывать прямое влияние на профиль эффективности и безопасности фармакотерапии. Для обеспечения безопасности пациентов необходимо информировать врачей и пациентов о потенциальных рисках развития осложнений при одновременном приёме ЛС и пищи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Примеры влияния некоторых продуктов питания на активность изоферментов цитохрома P-450 и иных значимых для метаболизма ЛС ферментов и белков-транспортёров [6–39]

Таблица 2

Examples of the effect of some food products on the activity of cytochrome P-450 isoenzymes and other enzymes and transporter proteins that are important for the metabolism of drugs [6–39]

Table 2

Продукт питания	Белки-ферменты, белки-переносчики — мишени
Зелёный чай (<i>Camellia sinensis</i>)	Ингибирование OATP1A1, ингибирование CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1 и UGT1A4
Экстракт виноградных косточек Grape seed (<i>Vitis</i> sp.)	Ингибирование кишечного CYP3A4, Ингибирование CYP2C9 и CYP2D6, Слабая индукция CYP1A2
Куркума (<i>Curcuma longa</i>)	Ингибирование CYP1A1, CYP1A2 и CYP3A4, Ингибирование P-gp
Соя (<i>Glycine max</i>)	Ингибирование CYP1A, CYP1B и CYP2
Имбирь (<i>Zingiber officinale</i>)	Ингибирование CYP3A4
Розмарин (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	Индукция CYP1A1 и CYP1A2
Красное вино	Ингибирование CYP3A4
Чеснок (<i>Allium sativum</i>)	Ингибирование CYP 3A5
Мята перечная (<i>Mentha piperita</i>)	Ингибирование CYP3A4
Корень солодки (<i>Glycyrrhiza</i>) и глицирризин	Индукция CYP3A4
Женьшень обыкновенный (<i>Panax ginseng</i>)	Индукция CYP3A4

Примечания: CYP — цитохром P450; P-gp — P-гликопротеин.
Notes: CYP — cytochrome P450; P-gp — P-glycoprotein.

Участие авторов. Остроумова О. Д. — написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Переверзев А. П. — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Participation of authors. Ostroumova OD — revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; Pereverzev AP — collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Переверзев Антон Павлович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

SPIN-код: 4842-3770

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0795-8225

SPIN-код: 3910-6585

д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Pereverzev Anton P.

Corresponding author

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

SPIN code: 4842-3770

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Ostroumova Olga D.

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0795-8225

SPIN code: 3910-6585

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia; professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Литература / References

1. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Переверзев А. П., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Аляутдинова И. А., Эбзеева Е. Ю. Лекарственноиндуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека*. 2020;27(5):77–84. [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pereverzev AP, Ostroumova TM, Klepikova MV, Alyautdinova IA, Ebzeeva EYu. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. *Pharmateca*. 2020;27(5):77–84. (In Russ).]
2. Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jonsson AK, et al. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events: a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):170–83. doi: 10.1111/bcp.12314.
3. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
4. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Эбзеева Е. Ю. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24. [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24. (In Russ).]. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24
5. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Эбзеева Е. Ю. Женский пол как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):85–94. [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Female gender as a risk factor for drug-induced diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):85–94. (In Russ).]. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-2-85-94
6. Koziol M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, Hoad CL, Jedamzik P, Madla CM, Maliepaard M, Marciani L, Maruca A, Parrott N, Pávek P, Porter CJH, Reppas C, van Riet-Nales D, Rubbens J, Stelova M, Trevaskis NL, Valentová K, Vertzoni M, Čepo DV, Corsetti M. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions — A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci*. 2019 Jun 15;134:31–59. doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.003
7. Kang SP, Ratain MJ. Inconsistent labeling of food effect for oral agents across therapeutic areas: differences between oncology and non-oncology products. *Clin Cancer Res*. 2010;16(17):4446–51. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-10-0663
8. Willemsen AE, Lubberman FJ, Tol J, Gerritsen WR, van Herpen CM, van Erp NP. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors. *Drug Discov Today*. 2016 Jun;21(6):962–76. doi: 10.1016/j.drudis.2016.03.002
9. Abdollahi M, Eslami S, Taherzadeh Z, Salehi S, Ebrahimi M. Factors Associated with Potential Food-Drug Interaction in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Northeast Iran. *Evidence Based Care*. 2018;8(1):27–34. doi: 10.22038/EBCJ.2018.24726.1544
10. Carvalho REFLd, Reis AMM, Faria LMPd, Zago KSdA, Cassiani SHDB. Prevalence of drug interactions in intensive care units in Brazil. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2013;26(2):150–7. doi: 10.1590/S0103-21002013000200008
11. Neves SJF, Marques A. Prevalence and predictors of potential drug-food interactions among the elderly using prescription drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016;8(4):965–2.
12. European Medicines Agency (EMA), 2012. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf (accessed 06.08.2021).

13. Food and drug Administration (FDA), 2002. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070241.pdf>. (accessed 06.08.2021)
14. Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1191–6. doi: 10.1200/JCO.2008.18.3285.
15. Фармакология: учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1104 с.: ил. [Pharmacology: textbook / ed. R.N. Alyautdin. — 5th ed., Rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ).].
16. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther*. 2012 Nov;136(2):186–201. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.001
17. Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. *Biochim Biophys Acta*. 2003 Jan 10;1609(1):1–18. doi: 10.1016/s0005-2736(02)00633–8
18. Kobayashi D, Nozawa T, Imai K, Nezu J, Tsuji A, Tamai I. Involvement of human organic anion transporting polypeptide OATP-B (SLC21A9) in pH-dependent transport across intestinal apical membrane. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Aug;306(2):703–8. doi: 10.1124/jpet.103.051300
19. Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Yoshizato T, Ohyama T, Shirasaka Y, Tamai I, Tateishi T, Ohashi K. The effects of the SLC02B1 c.1457C < T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Feb;21(2):84–93. doi: 10.1097/fpc.0b013e32834300cc
20. Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Grapefruit juice greatly reduces the plasma concentrations of the OATP2B1 and CYP3A4 substrate aliskiren. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;88(3):339–42. doi: 10.1038/clpt.2010.101
21. Fuchikami H, Satoh H, Tsujimoto M, Ohdo S, Ohtani H, Sawada Y. Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab Dispos*. 2006 Apr;34(4):577–82. doi: 10.1124/dmd.105.007872
22. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jan;71(1):11–20. doi: 10.1067/mcp.2002.121152
23. Tsui JK, Ross S, Poulin K, Douglas J, Postnikoff D, Calne S, Woodward W, Calne DB. The effect of dietary protein on the efficacy of L-dopa: a double-blind study. *Neurology*. 1989 Apr;39(4):549–52. doi: 10.1212/wnl.39.4.549
24. Koven W, Schulte P. The effect of fasting and refeeding on mRNA expression of PepT1 and gastrointestinal hormones regulating digestion and food intake in zebrafish (*Danio rerio*). *Fish Physiol Biochem*. 2012 Dec;38(6):1565–75. doi: 10.1007/s10695-012-9649-6
25. Petric Z, Žuntar I, Putnik P, Bursać Kovačević D. Food-Drug Interactions with Fruit Juices. *Foods*. 2020;10(1):33. Published 2020 Dec 24. doi: 10.3390/foods10010033
26. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: Clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*. 2007 Aug;12(8):927–41. doi: 10.1634/theoncologist.12-8-927
27. Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, Cook JA, Ware JA, Smith DA, Lee CA. Drug-drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and in vitro-in vivo correlation using digoxin as a probe drug. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Feb;85(2):173–81. doi: 10.1038/clpt.2008.195
28. Keppler D. Multidrug Resistance Proteins (MRPs, ABCs): Importance for Pathophysiology and Drug Therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(201):299–323. doi: 10.1007/978-3-642-14541-4_8
29. van Zanden JJ, van der Woude H, Vaessen J, Usta M, Wortelboer HM, Cnubben NH, Rietjens IM. The effect of quercetin phase II metabolism on its MRP1 and MRP2 inhibiting potential. *Biochemical Pharmacology*. 2007 Jul;74(2):345–51. doi: 10.1016/j.bcp.2007.04.002
30. Chalet C, Rubbens J, Tack J, Duchateau GS, Augustijns P. Intestinal disposition of quercetin and its phase-II metabolites after oral administration in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol*. 2018 Aug;70(8):1002–8. doi: 10.1111/jphp.12929
31. Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 May 1;204(3):216–37. doi: 10.1016/j.taap.2004.10.012
32. Nakanishi T, Ross DD. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chin J Cancer*. 2012;31(2):73–99. doi: 10.5732/cjc.011.10320
33. Friedlander G, Le Grimellec C, Amiel C. Increase in membrane fluidity modulates sodium-coupled uptakes and cyclic AMP synthesis by renal proximal tubular cells in primary culture. *Biochim Biophys Acta*. 1990 Feb 16;1022(1):1–7. doi: 10.1016/0005-2736(90)90393-3
34. Arora A, Byrem TM, Nair MG, Strasburg GM. Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids. *Arch Biochem Biophys*. 2000 Jan 1;373(1):102–9. doi: 10.1006/abbi.1999.1525
35. Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 «pie». *Drug Metab Dispos*. 2006 May;34(5):880–6. doi: 10.1124/dmd.105.008672
36. Galetin A, Gertz M, Houston JB. Contribution of intestinal cytochrome p450-mediated metabolism to drug-drug inhibition and induction interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010;25(1):28–47. doi: 10.2133/dmpk.25.28
37. Информационный портал для специалистов практического здравоохранения MSD manual: Лекарственные препараты, взаимодействующие с изоферментами цитохрома P450 (дата обращения: 06.08.2021) [Informational portal for healthcare practitioners MSD manual: Drugs interacting with cytochrome P450 isoenzymes. (Accessed: 06.08.2021) (In Russ).]. Available at: https://www.msmanuals.com/ru-ru/профессиональный/multimedia/table/v1109123_ru.
38. Официальный сайт Агентства по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США: таблица субстратов, индукторов и ингибиторов изоферментов цитохрома P450 (дата обращения: 06.08.2021) [Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers (Accessed: 06.08.2021) (In Russ).]. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>.
39. Bibi Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions [retracted in: *Nutr Metab (Lond)*. 2014 Feb 14;11(1):11. doi: 10.1186/1743-7075-11-11.]. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:27. Published 2008 Oct 18. doi: 10.1186/1743-7075-5-27

Ассоциации *CYP2D6*, *ABCB1* 2677G>T/A и 3435C>T с эффективностью и безопасностью фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в течение 28 дней

Иващенко Д. В.^{1,2}, Буромская Н. И.³, Шиманов П. В.³, Дейч Р. В.³, Настович М. И.³, Акмалова К. А.¹, Качанова А. А.¹, Гришина Е. А.¹, Савченко Л. М.¹, Шевченко Ю. С.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

² — Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия

³ — ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Аннотация. *Введение.* Фармакокинетические генетические факторы являются прогностически значимыми при назначении антипсихотиков взрослым пациентам. В настоящее время отмечается недостаток исследований, проведённых на подростках с острым психотическим эпизодом. *Цель.* Выявить возможные ассоциации полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP3A4/5* и *ABCB1* с эффективностью и безопасностью фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней. *Материалы и методы.* В исследование были включены 68 подростков с установленным диагнозом «острое полиморфное психотическое расстройство» на момент поступления (F23.0-9 по МКБ-10). Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 28 дней. Эффективность антипсихотиков оценивалась при помощи шкал Children's Global Assessment Scale (CGAS), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I). Безопасность фармакотерапии оценивалась по шкалам UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS). Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A4*22* (rs2740574), *CYP3A5*3* (6986A>G, rs776746), *CYP2D6*4*, *9, *10 (rs3892097, rs4986774, rs1065852), *ABCB1* 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. *Результаты.* Носители *ABCB1* 2677G>T/A значимо реже демонстрировали ответ на фармакотерапию согласно шкале PANSS на 14-е сутки по сравнению с гомозиготами GG (64,6 % vs. 94,7 %; $p=0,014$). Носители полиморфного варианта *ABCB1* 3435C>T отличались более высоким общим баллом шкалы UKU SERS на 14-е сутки по сравнению с носителями генотипа CC (9,21±5,95 vs. 5,1±4,48; $p=0,037$). У пациентов с «промежуточным» метаболизмом *CYP2D6* чаще отмечено уменьшение длительности сна (13,6 % vs. 0 %; $p=0,031$). С сухостью во рту чаще ассоциировались полиморфные варианты *ABCB1* 2677G>T/A (51 % vs. 15,8 %; $p=0,012$) и 3435C>T (46,6 % vs. 10 %; $p=0,039$). Также у носителей *ABCB1* 3435C>T чаще наблюдалось ортостатическое головокружение (34,5 % vs. 0 %; $p=0,028$). *Заключение.* Носительство полиморфного варианта *ABCB1* 3435C>T ассоциировано с большей эффективностью фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков через 28 дней, но вместе с тем повышает риск нежелательных реакций в первые 2 недели лечения. Полиморфный вариант *ABCB1* 2677G>T/A связан с повышением риска нежелательных реакций, а также с меньшей редукцией психотической симптоматики на 14-й день приёма фармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика; антипсихотики; подростки; острый психотический эпизод; эффективность; безопасность; фармакогенетическое тестирование

Для цитирования:

Иващенко Д. В., Буромская Н. И., Шиманов П. В., Дейч Р. В., Настович М. И., Акмалова К. А., Качанова А. А., Гришина Е. А., Савченко Л. М., Шевченко Ю. С., Сычёв Д. А. Ассоциации *CYP2D6*, *ABCB1* 2677G>T/A и 3435C>T с эффективностью и безопасностью фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в течение 28 дней. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):39–49. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-39-49>

Associations of CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A and 3435C>T with effectiveness and safety of pharmacotherapy for acute psychotic episodes in adolescents over 28 days

Ivashchenko DV^{1,2}, Buromskaya NI³, Shimanov PV³, Deitsch RV³, Nastovich MI³, Akmalova KA¹,
Kachanova AA¹, Grishina EA¹, Savchenko LM¹, Shevchenko YS¹, Sychev DA¹

¹ — FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — PIUV — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

³ — Moscow State Budgetary Health Care Institution «Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G. E. Sukhareva of Moscow Health Department», Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* Pharmacokinetic genetic factors are prognostically relevant when prescribing antipsychotics to adult patients. Currently, there is a dearth of research on adolescents with an acute psychotic episode. *Aim.* To identify possible associations of CYP2D6, CYP3A4/5 and ABCB1 gene polymorphic variants with the efficacy and safety of pharmacotherapy in adolescents with an acute psychotic episode within 28 days. *Materials and methods.* The study included 68 adolescents with an established diagnosis of acute polymorphic psychotic disorder at the time of admission (F23.0-9 according to ICD-10). All patients received an antipsychotic as their main therapy. Patients were monitored for 28 days. The effectiveness of antipsychotics was assessed using the Children's Global Assessment Scale (CGAS), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I). The safety of pharmacotherapy was assessed using the UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS). From each patient we obtained a buccal scraped epithelium, extracted DNA from it by sorbent method and detected carriage of genetic polymorphisms CYP3A4*22 (rs2740574), CYP3A5*3 (6986A>G, rs776746), CYP2D6*4, *9, *10 (rs3892097, rs4986774, rs1065852), ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642) by real-time PCR. *Results.* Carriers of ABCB1 2677G>T/A significantly less frequently demonstrated response to pharmacotherapy according to PANSS scale on day 14 compared to GG homozygotes (64.6 % vs. 94.7 %; $p=0.014$). Carriers of the ABCB1 3435C>T differed by a higher total UKU SERS score on day 14 compared to CC genotype carriers (9.21±5.95 vs. 5.1±4.48; $p=0.037$). Patients with «intermediate» CYP2D6 metabolism were more likely to have reduced sleep duration (13.6 % vs. 0 %; $p=0.031$). ABCB1 2677G>T/A (51 % vs. 15.8 %; $p=0.012$) and 3435C>T (46.6 % vs. 10 %; $p=0.039$) were more frequently associated with dry mouth. ABCB1 3435C>T carriers were also more likely to have orthostatic vertigo (34.5 % vs. 0 %; $p=0.028$). *Conclusion.* Carriage of the ABCB1 3435C>T was associated with greater efficacy of pharmacotherapy for acute psychotic episode in adolescents after 28 days, but also increases the risk of adverse reactions in the first 2 weeks of treatment. The ABCB1 2677G>T/A was associated with an increased risk of adverse reactions as well as less reduction of psychotic symptoms on day 14 of pharmacotherapy.

Keywords: pharmacogenetics; antipsychotics; adolescents; acute psychotic episodes; effectiveness; safety; pharmacogenetic testing

For citation:

Ivashchenko DV, Buromskaya NI, Shimanov PV, Deitsch RV, Nastovich MI, Akmalova KA, Kachanova AA, Grishina EA, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA. Associations of CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A and 3435C>T with effectiveness and safety of pharmacotherapy for acute psychotic episodes in adolescents over 28 days. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(3):39–49. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-39-49>

Введение / Introduction

Антипсихотики применяются в психиатрии при лечении шизофрении, шизоаффективного расстройства, биполярного аффективного расстройства, а также по многим другим показаниям [1]. В первую очередь в назначении антипсихотиков нуждаются пациенты с психотическими симптомами [1]. Механизм действия антипсихотиков основан на блокаде рецепторов дофамина и серотонина [2]. Наряду с лечебным эффектом, применение антипсихотиков приводит к многочисленным нежелательным реакциям [2]. Группой риска являются дети и подростки, чаще склонные к плохой переносимости антипсихотиков по сравнению со взрослыми [3].

Для предупреждения неблагоприятных побочных реакций, а также для повышения эффективности

терапии, активно применяется фармакогенетическое тестирование [4]. Сегодня этот метод доступен в кардиологии, онкологии, психиатрии [5]. Но при этом только для четырёх антипсихотиков разработаны рекомендации по фармакогенетическому тестированию [4]. Следовательно, эта область нуждается в продолжении исследований.

Метаболизм лекарств в печени разделяется на 2 фазы. Первая фаза — окисление — зависит от изоферментов цитохрома P450. Изоферменты цитохрома P450 — самое большое семейство энзимов, задействованных в окислительной биотрансформации большинства лекарств и других липофильных ксенобиотиков [6].

Антипсихотики являются субстратами изоферментов CYP2D6, CYP3A4/5 и CYP1A2 [4, 7]. Данные изоферменты влияют на скорость изменения кон-

центрации антипсихотика в плазме, а следовательно на эффективность и безопасность.

Многие из антипсихотиков также являются субстратами транспортного белка Р-гликопротеина [4, 7]. Р-гликопротеин относится к семейству АТФ-зависимых трансмембранных переносчиков [8]. Данный переносчик осуществляет двунаправленный транспорт субстратов через клеточные мембраны — этим объясняется его роль во всасывании ксенобиотиков в кишечнике [9]. Но даже более значимым для антипсихотиков является то, что Р-гликопротеин регулирует проникновение через гематоэнцефалический барьер [9]. Более высокая активность Р-gp приводит к снижению всасывания ЛС и его проникновения через ГЭБ [9].

Фармакогенетические исследования антипсихотиков проводятся на разных контингентах пациентов [10]. Довольно много работ, выполненных на пациентах с шизофренией [4]. Но отмечается явный дефицит исследований, в которые включают пациентов с острым психотическим эпизодом [10]. Большинство исследований фармакогенетики антипсихотиков у детей выполнены среди пациентов с расстройствами поведения, тиками [10].

Проведённый в 2011 году метаанализ *Fleeman et al.* установил, что генотипирование CYP2D6 имеет прогностическую ценность только для безопасности антипсихотиков, в частности оценки риска развития экстрапирамидных побочных эффектов [11]. Эти результаты подтверждаются другими подобными работами. В частности, метаанализ *Patsoupoulos et al.* (2005) выявил, что «медленный» метаболизм CYP2D6 значительно повышает риск поздней дискинезии у пациентов с шизофренией [12]. Подтверждено влияние фенотипа CYP2D6 на плазменные концентрации рисперидона и арипипразола как в крупном ретроспективном исследовании [13], так и в метаанализах [14, 15]. Но есть и отрицательные результаты: в частности, риск гиперпролактинемии при приёме рисперидона не был достоверно связан с фенотипом CYP2D6 по итогам метаанализа *Calafato et al.* (2020) [16]. Значимого влияния генотипа CYP2D6 на эффективность антипсихотиков в приведённых исследованиях выявлено не было.

В результате недавно опубликованного метаанализа *Milosavljević et al.* (2021) появилось больше информации о значимости фармакогенетического тестирования CYP2D6 при назначении антипсихотиков [17]. В данной работе не учитывались данные эффективности и безопасности антипсихотиков, только изменение плазменных концентраций препаратов. Установлено, что «медленный» метаболизм значительно увеличивает концентрации рисперидона и арипипразола, пограничная значимость получена для кветиапина и галоперидола [17]. Ассоциации CYP2D6 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков в том числе изучены на российских

пациентах. Есть достаточно крупные работы, подтверждающие наличие значимого влияния на антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные симптомы, дозировки и длительность госпитализации [18, 19].

Исследования других фармакокинетических факторов также не дают надёжных результатов. Полиморфные варианты гена *ABCB1*, кодирующего Р-gp, могут изменять активность белка и, таким образом, плазменные концентрации его субстратов [20]. Но, несмотря на большое количество проведённых исследований, фармакогенетическое тестирование *ABCB1* даёт спорные прогностические данные насчёт эффективности и безопасности антипсихотиков [20–22].

На фоне представленных данных выделяется исследование *Rafaniello et al.* (2018), в котором изучена предиктивная роль фармакокинетических генетических факторов для плазменной концентрации и безопасности рисперидона и арипипразола [23]. Установлено, что полиморфные варианты генов белков-переносчиков *ABCG2* (CA/AA) и *ABCB1* (2677TT и 3435TT) ассоциированы с плазменной концентрацией рисперидона и арипипразола [23]. Авторы не уточнили диагнозы пациентов, которых они включили в исследование.

Проведённое нами ранее фармакогенетическое исследование продемонстрировало, что CYP2D6 и *ABCB1* ассоциированы с параметрами безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 14 дней [24, 25].

Цель настоящего исследования: выявить возможные ассоциации полиморфных вариантов генов CYP2D6, CYP3A4/5 и *ABCB1* с эффективностью и безопасностью фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней.

Материалы и методы / Material and methods

Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Протокол № 3 от 06.06.2018 г.) и ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ» (Протокол № 2 от 14.06.2018 г.).

Дизайн исследования: проспективное наблюдательное. В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в детскую психиатрическую больницу (ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ»). В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в больницу в период с 20.06.2018 по 20.03.2020 г.

В исследовании участвовали 68 подростков с установленным диагнозом на момент поступления в ста-

ционар «острое полиморфное психотическое расстройство» (F23.0-9 согласно МКБ-10). Включение в исследование производилось в срок от 1 до 3 дней после госпитализации пациента в психиатрическую больницу. Каждый пациент и его законный представитель подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Персональные данные, которые позволяют идентифицировать пациента, не были внесены в базы данных. Все пациенты идентифицировали себя этнически русскими.

Критерии включения:

1. Возраст от 12 до 18 лет.
2. Клинически верифицированный острый психотический эпизод.
3. Назначение антипсихотика в качестве основного вида фармакотерапии.
4. Согласие пациента и родителя (законного представителя) на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации.
2. Положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, что указывает на экзогенный характер психотического расстройства.
3. Противопоказания к приёму антипсихотиков.
4. Отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 28 дней. Оценка психического состояния пациента проводилась три раза: на момент включения в исследование, на 14-й день наблюдения и на 28-й день наблюдения. После этого пациент завершал своё участие в исследовании.

Для оценки тяжести психического состояния применялись специальные шкалы: Children's Global Assessment Scale (CGAS) [26], Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) [27], Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) [28]. Динамические изменения данных шкал использовались для оценки эффективности психофармакотерапии.

Безопасность психофармакотерапии оценивалась при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS) [29], Sympson-Angus Scale (SAS) [30], Barnes Akathisia rating scale (BARS) [31]. Эти шкалы имеют числовые значения, чем выше значение — тем больше выраженность симптомов. Но UKU SERS также позволяет оценить наличие отдельных неблагоприятных побочных реакций у пациента.

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все получаемые пациентом психотропные препараты были учтены в исследовании. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Некоторым пациентам дополнительно назначали второй антипсихотик, антидепрессант, нормотимик, антихолинергический

препарат или транквилизатор. Подобные случаи рассматривались как полипрагмазия и обязательно учитывались при анализе. Для анализа учитывали точную дозу антипсихотика, не разделяя один и тот же препарат по пути введения. Дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент для унификации дальнейшего анализа [32]. В анализ включались только те лекарственные средства, которые назначались пациенту не менее чем на 3 дня.

Лабораторная часть / Laboratory part

От каждого пациента был взят соскоб эпителия внутренней стороны щеки (буккального эпителия) в день включения в исследование с целью генотипирования. Биоматериал замораживался, транспортировался в лабораторию и в дальнейшем хранился при температуре -77°C .

Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва). Выделение ДНК и генотипирование образцов происходило по мере их поступления в период с 25 апреля 2019 г. по 15 мая 2020 г.

Выделение ДНК из буккального эпителия было проведено сорбентным методом.

Определение полиморфных вариантов генов CYP3A4*22 (rs2740574), CYP3A5*3 (6986A>G, rs776746), CYP2D6*4, *9, *10 (rs3892097, rs4986774, rs1065852), ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Генотипы CYP2D6*4, *9, *10 были трансформированы в фенотип пациента согласно консенсусу сообществ CPIC и DPWG [4]. Носители одной низкоактивной аллели (*4, *9, *10) рассматривались как «промежуточные» метаболизаторы (intermediate metabolizers — IM), носители диглотипов *4/*4, *9/*9 или *4/*10 — как «медленные» метаболизаторы (poor metabolizers — PM). Отсутствие у пациента данных аллелей мы рассценивали как «нормальную» скорость метаболизма CYP2D6. В настоящей выборке присутствовали 46 пациентов с «быстрым» типом метаболизма (EM) и 22 пациента с «промежуточным» типом метаболизма (IM).

Статистическая обработка результатов / Statistical processing of results

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0.

Проводился анализ параметров эффективности и безопасности фармакотерапии на 14-й и 28-й день наблюдения. Это позволяло оценить влияние поли-

морфных вариантов генов в зависимости от срока приёма терапии.

Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна — Уитни, Крускала — Уоллеса). Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи хи-квадрата Пирсона, для сравнений 2x2 использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Расчёт соответствия распределения генотипов закону Харди — Вайнберга был выполнен при помощи онлайн-калькулятора [33].

Носители разных аллелей полиморфных вариантов были разбиты на две группы: гомозиготы «дикого» типа и носители полиморфной аллели в гомо- и гетерозиготном состоянии. Например, для полиморфного варианта *ABCB1* 1236C>T было выделено две группы: CC и CT+TT.

При анализе данных всегда учитывалось влияние демографических и клинических характеристик пациентов на изучаемые исходы, в том числе — влияние полипрагмазии. Это было сделано с целью установить значимость ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков.

Результаты / Results

Описание пациентов, включённых в исследование / Description of the patients included in the study

Средний возраст участников исследования составлял $15,06 \pm 1,67$ года. Большинство участников были мужского пола (60,3 %, $n=41$).

При поступлении все подростки соответствовали критериям диагноза F23 по МКБ-10 «острое полиморфное психотическое расстройство». В процессе клинического наблюдения устанавливался уточнённый диагноз. У 34 (50 %) пациентов диагноз F23 остался без изменений, у 20 человек (29,4 %) установлен диагноз параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10), у 6 (8,8 %) — шизоаффективного расстройства (F25 по МКБ-10). Также встречались диагнозы F21 (8,8 %) и F22 (2,9 %). В 57,6 % случаев острый психотический эпизод у пациента был впервые в жизни. Наиболее часто в качестве ведущего диагностировался галлюцинаторно-параноидный синдром (69,1 %), на втором месте — параноидный (14,7 %), одинаково часто наблюдались депрессивно-параноидный (7,4 %) и маниакально-параноидный (7,4 %); у одного пациента ведущий синдром был кататонический.

Назначенные пациентам антипсихотики представлены в табл. 1. Кроме того, в первые 2 недели ан-

тидепрессант дополнительно назначался 12 пациентам (17,6 %), нормотимик — 11 пациентам (16,2 %). В период с 15-й по 28-й день антидепрессант назначался 21 пациенту (30,9 %), нормотимик — 19 пациентам (27,9 %). Было также учтено использование тригексифенидила для коррекции экстрапирамидных симптомов: 52 пациента в первые 14 дней и 49 пациентов в период с 15-й по 28-й день.

Таблица 1

Антипсихотики, назначенные пациентам в качестве основного и сопутствующего на период наблюдения

Table 1

Antipsychotics prescribed to patients as the main and concomitant for the period of observation

Основной антипсихотик	С 1-го по 14-й день		С 15-го по 28-й день	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Галоперидол	41	60,3	32	47,1
Трифлуоперазин	3	4,4	5	7,4
Рisperидон	9	13,2	9	13,2
Клозапин	6	8,8	7	10,3
Зуклопентиксол	2	2,9	3	4,4
Оланзапин	7	10,3	9	13,2
Палиперидон	0	0,0	1	1,5
Тиоридазин	0	0,0	1	1,5
Левомепромазин	0	0,0	1	1,5
Второй антипсихотик	С 1-го по 14-й день		С 15-го по 28-й день	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Не применялся	30	44,1	26	38,2
Хлорпромазин	11	16,2	12	17,6
Левомепромазин	14	20,6	14	20,6
Галоперидол	2	2,9	5	7,4
Рisperидон	1	1,5	4	5,9
Клозапин	2	2,9	4	5,9
Трифлуоперазин	3	4,4	0	0
Зуклопентиксол	2	2,9	0	0
Оланзапин	2	2,9	0	0
Тиоридазин	1	1,5	0	0
Сульпирид	0	0	1	1,5
Кветиапин	0	0	1	1,5
Арипипразол	0	0	1	1,5

В табл. 2 представлено распределение генотипов изученных полиморфных вариантов с результатами анализа на соответствие закону Харди — Вайнберга. Полиморфный вариант *CYP2D6**9 не был обнаружен ни у одного пациента.

Таблица 2

Частоты изученных полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов с результатами анализа отличий от равновесия Харди — Вайнберга

Table 2

The frequencies of the studied polymorphic variants of pharmacokinetic factor genes with the results of the analysis of differences from the Hardy-Weinberg equilibrium

Полиморфный вариант	Генотип	n	%	Анализ отличий от распределения по Харди — Вайнбергу	
				Хи-квадрат	p
CYP3A4*22 C>T intron 6 rs35599367	CC	66	97,1	0,0151	>0,05
	CT	2	2,9		
CYP3A5*3 (A6986G)	GG	59	86,8	6,4355	0,04
	AG	7	10,3		
	AA	2	2,9		
CYP2D6*4 (G1846A)	GG	53	77,9	1,045	>0,05
	GA	15	22,1		
CYP2D6*10 rs1065852 (C100T)	CC	48	70,6	2,0214	>0,05
	CT	20	29,4		
ABCB1 rs1128503 (1236C>T)	CC	19	27,9	0,6785	>0,05
	CT	37	54,4		
	TT	12	17,6		
ABCB1 rs2032582 (2677G>T/A)	GG	19	27,9	1,2089	>0,05
	GT	38	55,9		
	TT	11	16,2		
ABCB1 rs1045642 (3435C>T)	CC	10	14,7	1,378	>0,05
	CT	38	55,9		
	TT	20	29,4		

**Ассоциации полиморфных вариантов генов с эффективностью терапии /
Associations of polymorphic gene variants with the effectiveness of therapy**

Были получены значимые ассоциации полиморфных вариантов ABCB1 с ответом на фармакотерапию.

Носители полиморфного варианта ABCB1 3435C>T (СТ+ТТ) отличались выраженным улучшением состояния по изменению балла шкалы CGAS по сравнению с носителями гомозигот CC на 28-й день ($3,33 \pm 1,49$ vs. $2,2 \pm 1,03$; $p=0,024$).

Интересным также является факт того, что ранний ответ на фармакотерапию (через 14 дней) существенно чаще наблюдался у носителей «дикого» генотипа ABCB1 2677G>T/A (рис. 1). Пациенты с генотипами GT+TT реже демонстрировали редукцию общего балла шкалы PANSS >20 % на 14-е сутки.

**Ассоциации полиморфных вариантов генов с безопасностью терапии /
Associations of polymorphic gene variants with the safety of therapy**

Проведённый анализ значений шкал для оценки безопасности фармакотерапии показал следующие результаты.

Носители полиморфного варианта ABCB1 3435C>T отличались более высоким общим баллом шкалы UKU SERS на 14-е сутки по сравнению с носителями генотипа CC ($9,21 \pm 5,95$ vs. $5,1 \pm 4,48$; $p=0,037$).

На рисунке 2 показаны различия по шкале акатизии BARS на 14-е сутки в зависимости от носительства полиморфного варианта ABCB1 3435C>T. В противоположность шкале UKU SERS, носители генотипов СТ+ТТ в меньшей степени проявляли признаки акатизии.

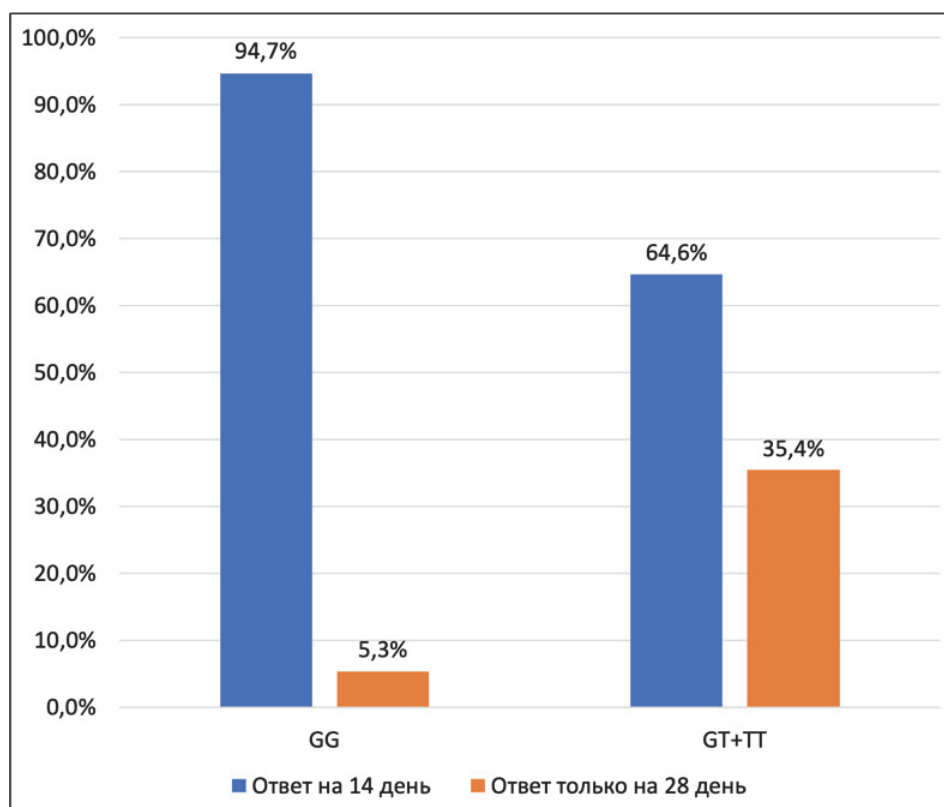


Рис. 1. Поздний ответ на фармакотерапию среди носителей ABCB1 2677G>T/A согласно снижению общего балла шкалы PANSS >20 % от значения на момент включения в исследование

Примечание: достоверность различий $p=0,014$.

Fig. 1. Late response to pharmacotherapy among carriers of ABCB1 2677G>T/A according to a decrease in the overall score of the PANSS scale >20 % of the value at the time of inclusion in the study

Note: the significance of the differences is $p=0.014$.

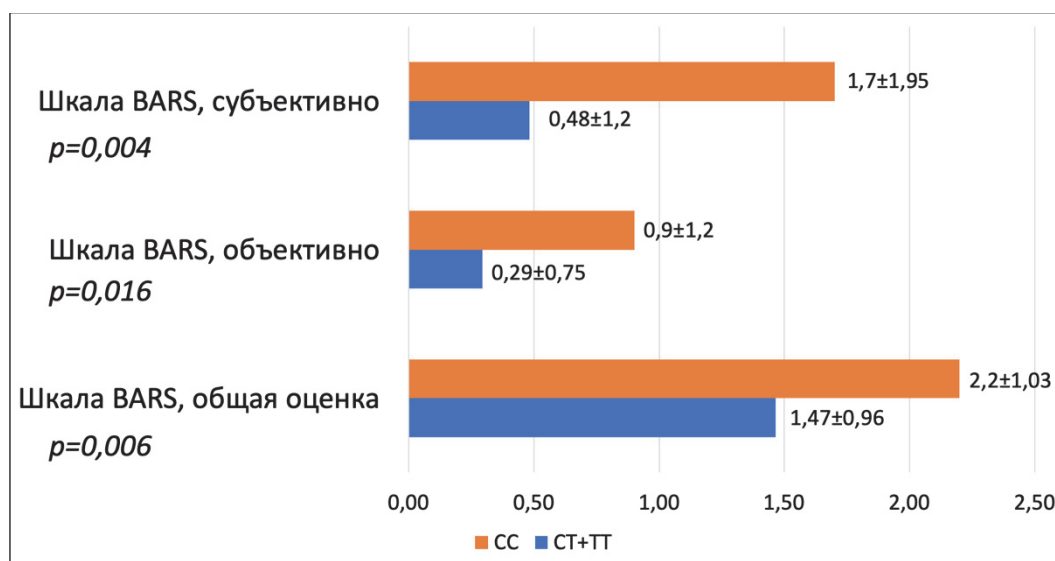


Рис. 2. Различия шкалы BARS между носителями разных генотипов полиморфного варианта ABCB1 3435C>T

Fig. 2. BARS scale differences between carriers of different genotypes of polymorphic variant ABCB1 3435C>T

Значимых различий значений шкал между носителями разных генотипов на 28-е сутки выявлено не было.

Проведённый анализ частоты встречаемости отдельных нежелательных реакций установил несколько значимых ассоциаций для CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A и 3435C>T (табл. 3).

Таблица 3

Ассоциации частоты отдельных нежелательных реакций на 14-е сутки с носительством полиморфных вариантов ABCB1 2677G>T/A, 3435C>T и фенотипа CYP2D6

Table 3

Associations of the frequency of individual adverse reactions on day 14 with the carrier of polymorphic variants ABCB1 2677G>T/A, 3435C>T and the CYP2D6 phenotype

Нежелательная реакция	Фенотип CYP2D6		p
	ЕМ	IM	
Уменьшение длительности сна	0 %	13,6 %	0,031
Нежелательная реакция	ABCB1 2677G>T/A		p
	GG	GT+TT	
Сухость во рту	15,8 %	51 %	0,012
Нежелательная реакция	ABCB1 3435C>T		p
	CC	CT+TT	
Сухость во рту	10 %	46,6 %	0,039
Ортостатическое головокружение	0 %	34,5 %	0,028

Примечание / Note: ЕМ — extensive metabolizer; IM — intermediate metabolizer.

Было показано, что более склонны к нежелательным реакциям «промежуточные» метаболитаторы CYP2D6, носители полиморфных вариантов ABCB1 2677G>T/A и 3435C>T. Полученные ассоциации имеют значимость только на 14-е сутки.

На 28-е сутки не было получено значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов с нежелательными реакциями.

Обсуждение / Discussion

Проведённое исследование позволило оценить ассоциации фармакокинетических генетических факторов с эффективностью и безопасностью фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. Сильной стороной исследования является возможность оценить ассоциации как через 14, так и через 28 суток приёма терапии. Как показали полученные результаты, разница является принципиально важной.

Мы установили, что параметры эффективности фармакотерапии ассоциированы с полиморфными вариантами ABCB1. Вполне логично, что носители ABCB1 3435C>T отличались более высокой эффек-

тивностью фармакотерапии. Действительно, носительство данного полиморфного варианта может привести к уменьшению активности Р-gp, как следствие — увеличению проницаемости мембран для психотропных препаратов. Значит, благодаря более высокой плазменной концентрации при стандартной дозировке лечебный эффект может быть выше.

Но при этом прямо противоположные результаты получены для полиморфного варианта ABCB1 2677G>T/A. Носители генотипов GT+TT намного реже достигали значимого улучшения психического состояния на 14-й день по сравнению с гомозиготами GG. Также гомозиготы GG отличались ранним ответом на фармакотерапию в 95 % случаев. Это выглядит противоречиво, так как носительство ABCB1 2677G>T/A повышает проницаемость клеточных мембран для ксенобиотиков. Данную находку не получается объяснить, и это не единственное противоречие для полиморфных вариантов ABCB1 в нашем исследовании.

Исследование безопасности выявило, что носители ABCB1 3435C>T демонстрировали большую выраженность нежелательных реакций согласно шкале UKU SERS, но при этом реже отмечали акатизию. Это является очень интересной находкой. В данном случае ошибка со стороны исследователя исключена, так как нежелательная реакция «акатизия» включена в UKU SERS. Но, видимо, в настоящем исследовании общий балл шкалы UKU SERS выше не за счёт экстрапирамидных нежелательных реакций. Поэтому данную находку о меньшей выраженности акатизии у носителей ABCB1 3435C>T не удаётся объяснить логически. Полученные результаты требуют репликации в новых исследованиях на аналогичных контингентах пациентов.

В других исследованиях носительство полиморфных вариантов ABCB1 также показывало противоречивые ассоциации с параметрами безопасности фармакотерапии [20, 21, 23].

При исследовании безопасности фармакотерапии установлено, что «промежуточные» метаболитаторы CYP2D6 чаще отмечали нежелательные реакции на 14-е сутки. Это согласуется с проведёнными ранее исследованиями: действительно, замедление метаболизма CYP2D6 способно увеличить риск непереносимости антипсихотиков [19].

Аналогично анализ частоты отдельных нежелательных реакций на 14-й день терапии выявил ассоциации с носительством ABCB1 2677G>T/A и 3435C>T. Конкретно данный анализ продемонстрировал в целом ожидаемые результаты: нежелательные реакции чаще встречались у носителей полиморфных аллелей.

Фармакокинетические генетические факторы не ассоциировались с безопасностью фармакотерапии на 28-е сутки наблюдения. Но предиктивная роль для эффективности сохранялась, как видно на примере шкалы CGAS и ABCB1 3435C>T.

Вероятно, что наиболее ярко концентрация препаратов в крови влияет на переносимость только в первые 2 недели лечения. В дальнейшем происходит установление равновесной концентрации, которую в том числе регулирует врач путём клинической оценки эффективности и безопасности. На 28-й день фармакокинетические генетические факторы уже не так значимы, поскольку дозировка препарата подобрана исходя из клинического статуса пациента. Следовательно, даже у «промежуточных» метаболитов редуцируются НР, поскольку в ответ на их появление за первые 14 дней лечащий врач, вероятно, отреагировал коррекцией дозировки.

Из этого следует высокая прогностическая значимость фармакокинетических генетических факторов для безопасности фармакотерапии именно при её инициации.

Заключение / Conclusion

В результате проведённого исследования установлены значимые ассоциации фармакокинетических генетических факторов с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии.

Носительство полиморфного варианта *ABCB1* 3435C>T ассоциировано с большей эффективностью фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков через 28 дней, но вместе с тем повышает риск нежелательных реакций в первые 2 недели лечения.

Носительство полиморфного варианта *ABCB1* 2677G>T/A увеличивало риск нежелательных реакций на 14-й день приёма фармакотерапии, а также может быть предиктором фармакорезистентности: у носителей отмечена меньшая редукция психотической симптоматики в первые 14 дней наблюдения.

«Промежуточный» метаболизм *CYP2D6* значимо не ассоциировался с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии на 28-й день наблюдения. Данный биомаркер имел значение только при анализе результатов на 14-е сутки лечения подростков с острым психотическим эпизодом.

Противоречивые результаты, полученные в нашем исследовании для *ABCB1* 2677G>T/A и 3435C>T, требуют репликации в дальнейших исследованиях у подростков с острым психотическим эпизодом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 18-75-00046.

Financing. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project No. 18-75-00046.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Иващенко Дмитрий Владимирович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dvi1991@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>

SPIN-код: 9435-7794

к. м. н., с. н. с. отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Буромская Нина Ивановна

e-mail: ogirra@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-4960>

заведующий отделением № 1, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ», Москва, Россия

Шиманов Павел Викторович

e-mail: meroving83@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-4776>

заведующий отделением № 12, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ», Москва, Россия

Ivashchenko Dmitriy V.

Corresponding author

e-mail: dvi1991@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>

SPIN code: 9435-7794

Cand. Sci. (Med.), senior research fellow of the Department of personalized medicine of the research Institute of molecular and personalized medicine of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Buromskaya Nina I.

e-mail: ogirra@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-4960>

Head of Department #1, Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center n.a. G. E. Sukhareva, Moscow, Russia

Shimanov Pavel V.

e-mail: meroving83@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-4776>

Head of Department #12, Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center n.a. G. E. Sukhareva, Moscow, Russia

Дейч Роман Витальевич

e-mail: rdeitch@yandex.ru

к. м. н., зав. отделением № 14, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ», Москва, Россия

Настович Марина Игоревна

e-mail: marinka0505@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7727-7839>

врач-психиатр, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ», Москва, Россия

Акмалова Кристина Анатольевна

e-mail: kriistinkaa@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

н. с. отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Качанова Анастасия Алексеевна

e-mail: aakachanova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

м. н. с. отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Гришина Елена Анатольевна

e-mail: gelana2010@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>

д. б. н., доцент, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Савченко Людмила Михайловна

e-mail: uch_sovet@rmanpo.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2411-3494>

к. м. н., доцент, профессор кафедры наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Шевченко Юрий Степанович

e-mail: shevchenko2010@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7790-9595>

д. м. н., профессор, зав. кафедрой детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Deitch Roman V.

e-mail: rdeitch@yandex.ru

Cand. Sci. (Med.), Head of Department #14, Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center n.a. G. E. Sukhareva, Moscow, Russia

Nastovich Marina I.

e-mail: marinka0505@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7727-7839>

Psychiatrist, Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center n.a. G. E. Sukhareva, Moscow, Russia

Akmalova Kristina A.

e-mail: kriistinkaa@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Research fellow, Department of Molecular medicine of the research Institute of molecular and personalized medicine of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Kachanova Anastasia A.

e-mail: aakachanova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

junior researcher, Department of Molecular medicine of the research Institute of molecular and personalized medicine of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Grishina Elena A.

e-mail: gelana2010@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>

Dr. Sci. (Biol.), Head, Department of Molecular medicine of the research Institute of molecular and personalized medicine of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Savchenko Lyudmila M.

e-mail: uch_sovet@rmanpo.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2411-3494>

Cand. Sci. (Med.), FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Shevchenko Yuriy S.

e-mail: shevchenko2010@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7790-9595>

Dr. Sci. (Med.), Professor, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Sychev Dmitry A.

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625–39. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3
2. Minjon L, van den Ban E, de Jong E, et al. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(2):124–32. doi: 10.1089/cap.2018.0139
3. Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117166. doi: 10.1371/journal.pone.0117166
4. van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, Jukic M. Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going? *Front Psychiatry*. 2020;11:94. doi: 10.3389/fpsy.2020.00094
5. van Schaik RHN, M?ller DJ, Serretti A, et al. Pharmacogenetics in Psychiatry: An Update on Clinical Usability. *Front Pharmacol*. 2020;11:575540. doi: 10.3389/fphar.2020.575540
6. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
7. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(01-02):e1-e1. doi: 10.1055/s-0037-1600991
8. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(10):1337–54. doi: 10.1517/17425255.2014.952630
9. Davis TP, Sanchez-Covarubias L, Tome ME. P-glycoprotein trafficking as a therapeutic target to optimize CNS drug delivery. *Adv Pharmacol*. 2014;71C:25–44. doi: 10.1016/b.sapha.2014.06.009
10. Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, et al. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(2):40–9. doi: 10.1016/j.cpped.2017.12.003
11. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(1):1–14. doi: 10.1038/tbj.2010.73
12. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, et al. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(3):151–8. doi: 10.1097/01213011-200503000-00003
13. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, et al. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(5):418–26. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30088-4
14. Zhang L, Brown SJ, Shan Y, et al. CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2020;40(7):632–47. doi: 10.1002/phar.2434
15. Zhang X, Xiang Q, Zhao X, et al. Association between aripiprazole pharmacokinetics and CYP2D6 phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(2):163–73. doi: 10.1111/jcpt.12780
16. Calafato MS, Austin-Zimmerman I, Thygesen JH, Sairam M, Metastasio A, Marston L, Abad-Santos F, Bhat A, Harju-Seppänen J, Irizar H, Zartaloudi E, Bramon E. The effect of CYP2D6 variation on antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(5):629–37. doi: 10.1038/s41397-019-0142-9
17. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(3):270–80. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
18. Ivanova SA, Filipenko ML, Vyalova NM, et al. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Mar;160(5):687–90. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4
19. Kurylev AA, Brodyansky VM, Andreev BV, et al. The combined effect of CYP2D6 and DRD2 Taq1A polymorphisms on the antipsychotics daily doses and hospital stay duration in schizophrenia inpatients (observational naturalistic study). *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):157–63. doi: 10.24869/psyd.2018.157
20. Moons T, de Roo M, Claes S, et al. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(8):1193–211. doi: 10.2217/pgs.11.55
21. Geers LM, Pozhidaev IV, Ivanova SA, et al. Association between 8 P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) gene polymorphisms and antipsychotic drug-induced hyperprolactinaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:1827–35. doi: 10.1111/bcp.14288
22. Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. Effects of ABCB1 gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):231. doi: 10.1186/s12888-018-1817-5
23. Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, et al. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(3):422–30. doi: 10.1038/tbj.2017.38
24. Иващенко Д. В., Федина Л. В., Юделевич Д. А. и др. Полиморфные варианты генов рецепторов дофамина DRD2, DRD3 и DRD4 ассоциированы с ранней эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(2):75–80 [Ivaschenko DV, Fedina LV, Yudelievich DA, et al. The polymorphic variants DRD2, DRD3, and DRD4 are associated with early efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther*. 2021;30(2):75–80 (In Russ).]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-75-80
25. Ivashchenko DV, Khoang SZ, Makhmudova BV, Buromskaya NI, Shimanov PV, Deitch RV, Akmalova KA, Shuev GN, Dorina IV, Nastovich MI, Shagovenko EN, Grishina EA, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA. Pharmacogenetics of antipsychotics in adolescents with acute psychotic episode during first 14 days after admission: effectiveness and safety evaluation. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;4(35): 20200102. doi: 10.1515/dmpt-2020-0102
26. Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. 1991;32(4):355–61. doi: 10.1016/0010-440X(91)90085-Q
27. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edmont)*. 2007;4(7):28–37.
28. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1–100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
29. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11–9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
30. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale — revisited. *J Psychopharmacol*. 2003;17(4):365–70. doi: 10.1177/0269881103174013
31. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686–93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802
32. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):505–14. doi: 10.1093/aje/kwn359

Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий к антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения

Соколов А. В., Липатова Т. Е., Решетько О. В.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация. В реальной клинической практике приверженность пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) к оральным антикоагулянтам (ОАК) остаётся на низком уровне, несмотря на наличие клинических рекомендаций. Оценка факторов, влияющих на соблюдение режима приёма ОАК, и разработка стратегий по его улучшению является важной задачей. *Цель.* Оценить приверженность больных ФП к назначенной антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения. *Методология.* Объектом исследования являлись 165 больных ФП, находившихся на лечении в специализированном кардиологическом отделении одной из муниципальных больниц г. Саратова или получавших амбулаторное лечение у врача-кардиолога в кардиологическом диспансере с февраля 2018 по декабрь 2019 г. Через 3, 6, 12 месяцев с пациентами устанавливался телефонный контакт, в ходе которого заполнялась анкета, в которой отражалась получаемая на тот момент антикоагулянтная терапия, проводилась оценка приверженности с применением опросника Мориски-Грина, фиксировались ответы пациентов о причинах пропуска или прекращения приёма ОАК. *Результаты.* Через 3 мес. наблюдения 16,6 % больных ФП заменили приём ОАК антиагрегантами, 16 % отказались от антитромботической терапии. Приверженными к терапии ОАК были признаны 43,1 % больных ФП. Через 6 мес. антиагреганты принимали 24,5 % ($p < 0,05$), 11,9 % прекратили приём антитромботических препаратов; приверженными к терапии ОАК были 30,8 % больных ($p < 0,05$). Через 12 мес. замену ОАК антиагрегантами произвели 29,5 % больных ФП, 7,6 % не принимали антитромботические препараты; 31,8 % больных ФП являлись приверженными к приёму ОАК. Наиболее частыми причинами снижения приверженности к терапии ОАК являлись стоимость данных препаратов, непонимание значения приёма ОАК при ФП и отсутствие ощутимого эффекта от приёма ОАК. *Заключение.* На амбулаторном этапе лечения отмечался недостаточный уровень приверженности больных ФП к терапии ОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; антикоагулянтная терапия; приверженность

Для цитирования:

Соколов А. В., Липатова Т. Е., Решетько О. В. Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий к антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):50-56. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-50-56>

Поступила: 08 сентября 2021 г. **Принята:** 14 сентября 2021 г. **Опубликована:** 30 сентября 2021 г.

Evaluation of adherence of patients with atrial fibrillation to anticoagulant therapy at the outpatient stage of treatment

Sokolov AV, Lipatova TE, Reshetko OV

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

Abstract. Despite clinical guidelines for the treatment of atrial fibrillation (AF) patient adherence to oral anticoagulants (OACs) in routine clinical practice remains low. Assessing the factors affecting adherence to the OACs regimen and developing strategies for its improvement is important. *Aim.* To assess the adherence of patients with AF to the prescribed anticoagulant therapy at the outpatient stage of treatment. *Methodology.* The object of the study was 165 patients with nonvalvular AF undergoing treatment in a specialized cardiology department or receiving outpatient treatment in a specialized cardiological dispensary in Saratov from February 2018 to December 2019. After 3, 6, 12 months, a telephone contact with the patients was carried out, a specially designed questionnaire was filled out, in which the anticoagulant therapy received by AF patients was reflected, the Morisky-Green questionnaire was filled out, the answers of patients about the reasons for skipping or stopping the administration of the OACs were recorded. *Results.* After 3 months. 16.6 % of AF patients replaced the OACs intake with antiplatelet agents, 16 % refused antithrombotic therapy; 43.1 % of AF patients were adherent to OACs. After 6 months. antiplatelet agents were taken by 24.5 % patients ($p < 0.05$), 11.9 % completely stopped taking antithrombotic drugs; 30.8 % of patients were adherent to OACs ($p < 0.05$). After 12 29.5 % patients replaced OACs treatment with antiplatelet agents, 7.6 % patients did not take any antithrombotic drugs; 31.8 % of AF patients were adherent to OACs. The most common reasons for a decrease in the adherence to OACs therapy were the cost of drugs, lack of understanding of the value of OACs administration in AF, and the lack of appreciable effect of OACs administration. *Conclusion.* At the outpatient stage of treatment, there was an insufficient level of adherence of AF patients to OACs treatment.

Keywords: atrial fibrillation; anticoagulant therapy; adherence

For citation:

Sokolov AV, Lipatova TE, Reshetko OV. Evaluation of adherence of patients with atrial fibrillation to anticoagulant therapy at the outpatient stage of treatment. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(3):50-56. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-50-56>

Received: September 8, 2021. **Accepted:** September 14, 2021. **Published:** September 30, 2021

Введение / Introduction

В настоящее время, несмотря на мировой прогресс в терапии фибрилляции предсердий (ФП), данная аритмия остаётся одной из главных причин развития инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти [1]. ФП увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5 раз и является причиной 15–20 % случаев ишемического инсульта, частота развития которого увеличивается с возрастом [2]. Предотвращение развития инсульта у больных ФП является ключевым моментом в снижении уровня инвалидности и стоимости лечения. Осознание важности приверженности к лечению как ключевой проблемы в обеспечении эффективности и безопасности профилактики ишемического инсульта при ФП возрастает в последние годы. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует точную оценку соблюдения режима приёма лекарственных препаратов (ЛП) и стратегию противодействия прекращению приёма ЛП для эффективного лечения хронических заболеваний [3].

В течение длительного времени для профилактики ТЭО при неклапанной ФП применялся антагонист витамина К варфарин. По данным ряда наблюдательных исследований и рандомизированных клинических исследований (РКИ), низкая приверженность к варфарину имеет место приблизительно у трети больных неклапанной ФП [4–8]. По данным регистра The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF), большинство случаев прекращения приёма варфарина в течение 1 года после начала терапии были связаны с низкой приверженностью терапии [9]. В настоящее время центральную позицию в фармакотерапии неклапанной ФП занимают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), доказавшие свою эффективность и безопасность в плане профилактики ишемического инсульта при удобстве их применения, отсутствии необходимости рутинного контроля коагулограммы и меньшем риске межлекарственных взаимодействий. Полученные в РКИ данные об эффективности и безопасности ПОАК легли в основу международных и национальных рекомендаций по лечению ФП. Всё чаще в руководствах по ФП подчёркивается важность обсуждения предпочтений пациентов в отношении лечения как неотъемлемой части процесса принятия решения при назначении терапии ОАК [10–13]. По данным фармакоэпидемиологических исследований, проведённых в Саратовской области, приверженность пациентов на амбулаторном этапе к назначенной в стационаре терапии находится на невысоком уровне. Так, около трети пациентов на амбулаторном этапе через 6 мес. после выписки из стационара являются не приверженными к назначенной в стационаре терапии [14, 15]. По данным 3-й фазы РКИ, частота пре-

кращения приёма ПОАК пациентами составляет от 18 до 35 % [16–20]. В реальной клинической практике приверженность терапии ПОАК остаётся на низком уровне и существенное число больных ФП прекращает их приём в течение 1 года после начала терапии [9, 20, 21]. С точки зрения фармакокинетики сниженная приверженность к ПОАК может более серьёзно отразиться на эффективности терапии ФП по сравнению с АВК, имеющими длительный период полувыведения из организма.

Таким образом, оценка факторов, влияющих на соблюдение режима приёма лекарств, особенно связанных с ОАК для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП, и разработка стратегий по его улучшению оправдана, но остаётся сложной задачей.

Цель данного исследования / The purpose of this study: оценить приверженность больных ФП к назначенной антикоагулянтной терапии в течение года после выписки из специализированного кардиологического стационара или консультации врача-кардиолога в специализированном кардиологическом диспансере.

Материалы и методы / Material and methods

Объектом исследования являлись 165 больных ФП, находившихся на лечении в специализированном кардиологическом отделении одной из муниципальных больниц г. Саратова или получавших амбулаторное лечение у врача-кардиолога в специализированном кардиологическом диспансере с февраля 2018 по декабрь 2019 г. Критерии включения в исследование: наличие неклапанной ФП (код по МКБ-X: I48.0, I48.1, I48.2), отсутствие антикоагулянтной терапии на момент включения в исследование, подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. В День 0 пациентам врачами-кардиологами назначалась терапия ОАК и сообщались дата и время следующего телефонного контакта. Через 3, 6, 12 месяцев осуществлялось интервьюирование пациентов путём установления телефонного контакта и заполнения специально разработанной анкеты, в которой отражалась получаемая на тот момент антикоагулянтная терапия, оценка нежелательных явлений (НЯ), оценка приверженности к терапии ОАК путём заполнения опросника Мориски-Грина, кроме этого фиксировались ответы пациентов о причинах прекращения приёма или смены ОАК, а также назначались дата и время следующего телефонного контакта. Для оценки достоверности различий использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Пирсона) методы статистического анализа. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Всем пациентам врачами-кардиологами в рекомендациях при выписке из стационара или в ходе амбулаторного приёма в специализированном кардиологическом диспансере в День 0 была назначена терапия ОАК, в том числе ривароксабан — 67,9 %, апиксабан — 23 %, дабигатрана этексилат — 6,1 %, варфарин — 3 %.

На амбулаторном этапе у врача-кардиолога через 3, 6 и 12 мес. наблюдались 62,8, 63,4 и 67,3 % больных ФП соответственно. В течение 12 мес. наблюдения 1 больной ФП (0,7 %) был госпитализирован в отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения в связи с развитием транзиторной ишемической атаки (ТИА). Ишемических инсультов и инфарктов миокарда в течение года наблюдения среди опрошенных больных ФП зарегистрировано не было.

Через 3 мес. телефонный контакт был установлен с 151 пациентом (91,5 %) (табл. 1). 14 человек (8,5 %) выбыли из наблюдения, в их числе 6 %, которым в рекомендациях при выписке из стационара или в рекомендациях врача-кардиолога в ходе амбулаторного

приёма в специализированном кардиологическом диспансере был назначен ривароксабан, 1,3 % апиксабан, 0,7 % дабигатрана этексилат и 1,3 % варфарин. Через 3 мес. наблюдения 16,6 % больных ФП заменили прием ОАК антиагрегантами, из них 10 % ранее был назначен ривароксабан, 4,6 % апиксабан и 2 % дабигатрана этексилат. В ходе телефонного контакта через 3 мес. было установлено, что 2 % пациентов, которым в стационаре был назначен ривароксабан, отказались от его приёма в пользу ранее принимаемого варфарина. Отказ от приёма ОАК был зарегистрирован у 16 % больных ФП, в их числе 5,3 % больных ФП, которым был рекомендован приём ривароксабана, 4 % — апиксабана и 1,3 % — дабигатрана этексилата (см. табл. 1). Таким образом, приверженными к приёму ривароксабана через 3 мес. наблюдения были 50,9 % больных ФП, апиксабана — 15,2 %, дабигатрана этексилата — 2,6 %, варфарина — 1,9 %.

При оценке приверженности по шкале Мориски-Грина приверженными к терапии (набравшими 4 балла) стали только 43,1 % больных; 24,5 % больных, набравшие 3 балла, были признаны недостаточно приверженными и находились в группе риска по

Частота применения анти тромботических препаратов через 3, 6 и 12 мес. наблюдения
(% от общего количества больных ФП)

Таблица 1

The frequency of use of antithrombotic drugs after 3-, 6- and 12- months' observation
(% of the total number of patients with atrial fibrillation (AF))

Table 1

Препарат	3 мес. (N=151)	6 мес. (N=143)	12 мес. (N=132)
ОАК	110 (72,8 %)	91 (63,6 %)	83 (62,9 %)
ПОАК	104 (68,9 %)	85 (59,4 %)	80 (60,6 %)
Ривароксабан	77 (51 %)	70 (48,9 %)	70 (53 %)
Апиксабан	23 (15,2 %)	14 (9,8 %)	8 (6,1 %)
Дабигатран	4 (2,6 %)	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)
Варфарин	6 (4 %)	6 (4,2 %)	3 (2,3 %)
Антиагреганты	25 (16,6 %)	35 (24,5 %)	39 (29,5 %)
Отсутствие приёма препаратов	16 (10,6 %)	17 (11,9 %)	10 (7,6 %)

Источник: Соколов А. В. и соавт., 2021.

Source: Sokolov AV, et al., 2021.

Данные оценки приверженности терапии ОАК по шкале Мориски-Грина (% от общего количества больных ФП)

Таблица 2

Data from assessing adherence to oral anticoagulant (OAC) therapy according to the Morisky-Green scale
(% of the total number of patients with atrial fibrillation (AF))

Table 2

Число баллов по Мориски-Грину	3 мес. (N=151)	6 мес. (N=143)	12 мес. (N=132)
0–2 балла по Мориски-Грину	32,4*	44,7*	46,2
3 балла по Мориски-Грину	24,5	24,5	22
4 балла по Мориски-Грину	43,1*	30,8*	31,8
Средний балл по Мориски-Грину	2,607±1,68	2,129±0,202	2,103±0,224

Источник: Соколов А. В. и соавт., 2021.

Source: Sokolov AV, et al., 2021.

развитию неприверженности. Среди опрошенных 32,4 % пациентов, набравшие 2 балла и менее, являлись не приверженными к назначенной терапии. Средний балл по Мориски-Грину через 3 мес. наблюдения составил $2,607 \pm 1,68$ (табл. 2).

Через 6 мес. наблюдения телефонный контакт был установлен с 143 больными ФП (86,7 %), 8 пациентов (4,8 %) выбыли из наблюдения, в их числе 0,7 % больных ФП, принимавшие ривароксабан, 1,4 % — антиагреганты и 3,5 % не принимавших антитромботические препараты. Через 6 мес. 1,4 % больных ФП в связи с нежеланием принимать антикоагулянтные препараты 2 раза в сутки заменили приём дабигатрана этексилата и апиксабана ривароксабаном. Замену приёма ОАК антиагрегантными препаратами осуществили 8,4 % опрошенных больных ФП, в т. ч. 4,9 % ранее принимавших ривароксабан, 2,8 % апиксабан и 0,7 % дабигатрана этексилат. Отказались от приёма ОАК 4,2 % больных ФП, в т. ч. 0,7 % принимавших ривароксабан, 2,8 % апиксабан и 0,7 % дабигатрана этексилат (см. табл. 1). В итоге через 6 мес. наблюдения приверженными к приёму ривароксабана были 47,5 % больных ФП, апиксабана — 9,8 %, дабигатрана этексилата — 0,7 %, варфарина — 2,1 %. Оценка приверженности по шкале Мориски-Грина выявила снижение числа больных ФП, приверженных к терапии ОАК — 30,8 % ($p < 0,05$); недостаточно приверженных было 24,5 % ($p \geq 0,05$), не приверженных 44,7 % ($p < 0,05$). Средний балл по Мориски-Грину составил $2,129 \pm 0,202$ (см. табл. 2).

Через 12 мес. наблюдения контакт был установлен с 132 больными ФП (80 %), 11 пациентов (6,7 %) выбыли из наблюдения, включая 1,5 % больных ФП, принимавшие ривароксабан, 2,3 % принимавших антиагреганты и 4,5 % отказавшихся от приёма любых антитромботических препаратов (см. табл. 1). В ходе телефонного контакта через 12 мес. 3,1 % респондентов сообщили, что заменили приём одного ПОАК другим, в т. ч. 0,8 % перешли с приёма дабигатрана этексилата на ривароксабан, 1,5 % перешли с приёма апиксабана на ривароксабан. Во всех случаях причиной замены препарата являлось нежелание пациентов принимать препараты 2 раза в сутки; 1 пациент (0,8 %) заменил приём апиксабана дабигатрана этексилатом в связи с большей стоимостью апиксабана. Замену приёма ОАК антиагрегантами произвели 5,3 % опрошенных, в их числе 1,5 % больных ФП, ранее принимавшие ривароксабан, 2,3 % апиксабан, 0,8 % дабигатрана этексилат и 0,8 % варфарин. Трое пациентов (2,3 %) после амбулаторного приёма врача-кардиолога или врача терапевта-участкового возобновили приём ПОАК: 2 пациента (1,6 %) перешли с приёма варфарина на дабигатрана этексилат и ривароксабан; 1 пациент (0,8 %) возобновил приём ривароксабана после самостоятельной отмены (см. табл. 1). Таким образом, в ходе анализа было установлено, что через 12 мес. приверженными к приёму ривароксабана

остались 49,5 % больных ФП, апиксабана — 6,1 %, варфарина — 1,5%. Приверженных к приёму дабигатрана этексилата больных ФП через 12 мес. наблюдения не было (см. табл. 2). При анализе приверженности терапии ОАК по шкале Мориски-Грина распределение пациентов осталось приблизительно тем же, что и через 6 мес. Наблюдения — 31,8 % пациентов были приверженными терапии, 22 % недостаточно приверженными, 46,2 % больных ФП были признаны не приверженными терапии. Все различия по сравнению с данными через 6 мес. наблюдения не достоверны ($p \geq 0,05$) (см. табл. 2).

В ходе телефонного контакта при интервьюировании больных ФП через 3, 6 и 12 мес. им дополнительно предлагалось дать ответ на вопрос о причинах, приведших к снижению комплаентности назначенной врачом антикоагулянтной терапии. Среднее число ответов пациентов составило $4 \pm 0,98$. Результаты опроса представлены на рис. 1.

Через 3 мес. наблюдения (рис. 1) среди причин, повлиявших на снижение приверженности к терапии, наиболее часто назывались высокая стоимость ОАК — 21,9 %, непонимание значения приёма ОАК в терапии ФП — 17,4 % и отсутствие ощутимого эффекта от приёма ОАК — 10,3 %.

В ходе интервьюирования через 6 мес. (см. рис. 1) среди причин снижения приверженности терапии высокая стоимость ОАК составила 21,5 %, 15,8 % — непонимание значения ОАК в лечении ФП, 12 % составили другие причины, 10,7 % — отсутствие ощутимого эффекта от приёма ОАК.

В ходе телефонного контакта через 12 мес. наблюдения (см. рис. 1) выяснилось, что наиболее частыми причинами снижения приверженности к терапии назначенными ОАК были высокая стоимость ОАК — 22,7 % и непонимание значения применения ОАК при лечении ФП — 15,6 %. Среди причин снижения приверженности через 12 мес. равное количество ответов набрали схема приёма ОАК два раза в сутки, отсутствие ощутимого эффекта от приёма ОАК, а также большое количество одновременно назначенных ЛП — 9,1 %.

Обсуждение / Discussion

Представленный анализ продемонстрировал значительное снижение приверженности к приёму ОАК, в т. ч. ПОАК, больными ФП в течение 12 мес. наблюдения после выписки из стационара или консультации врачом-кардиологом в специализированном кардиологическом диспансере. Стоит отметить, что наиболее значимое снижение частоты применения ПОАК пациентами было отмечено за первые 3 мес. наблюдения с 97 % в рекомендациях при выписке в историях болезней и амбулаторных картах пациентов до 68,9 % ($p < 0,05$). На амбулаторном этапе больными ФП чаще использовался

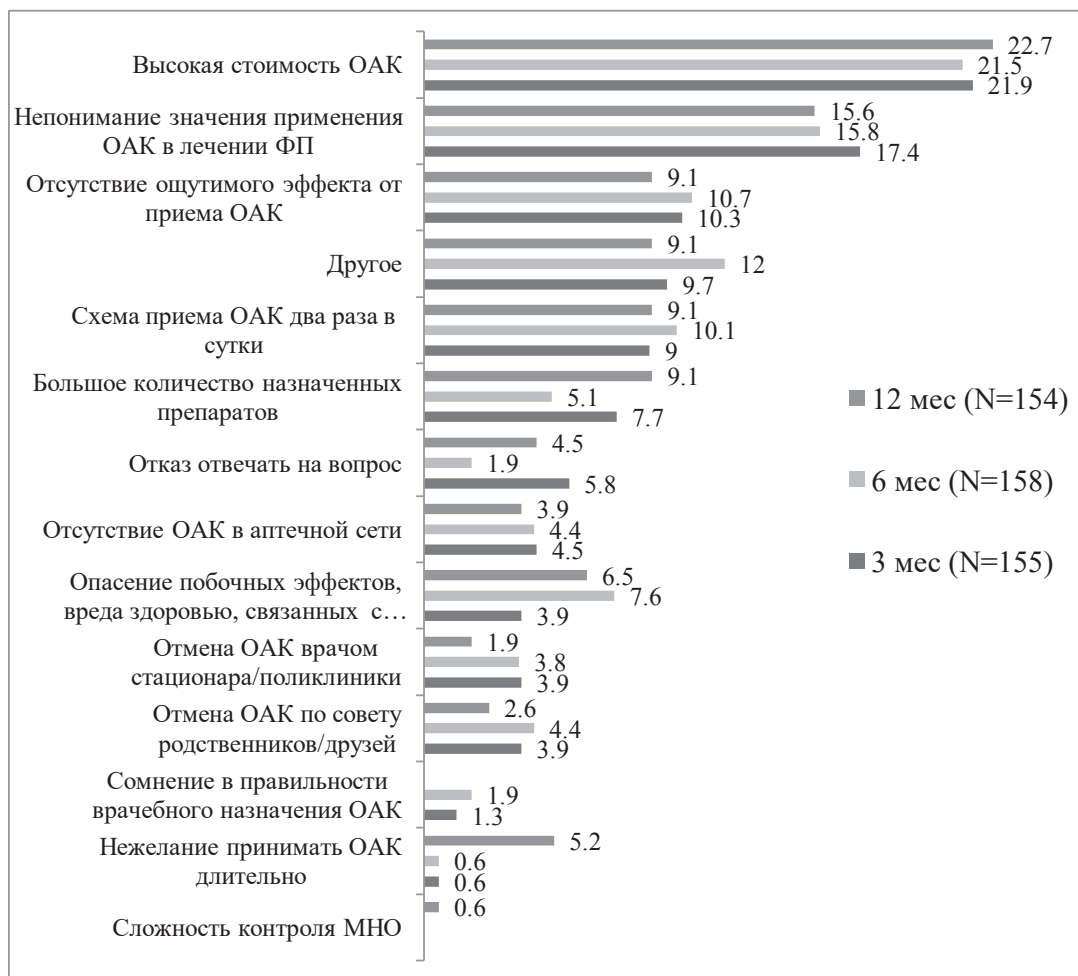


Рис. 1. Ответы пациентов на вопросы о причинах пропуска, замены или прекращения приёма ОАК через 3, 6 и 12 мес. наблюдения (% от общего количества ответов)

Fig. 1. Patient responses to questions about the reasons for skipping, replacing or discontinuing oral anticoagulants (OAC) at 3-, 6- and 12- months' observations (% of the total number of responses)

Источник: Соколов А. В. и соавт., 2021.

Source: Sokolov AV, et al., 2021.

ривароксабан, который через 3 мес. наблюдения принимали 51 % больных ФП. Более 16 % больных ФП через 3 мес. наблюдения заменили приём ОАК антиагрегантами. Через 6 мес. наблюдения частота приёма антиагрегантов достоверно увеличилась до 24,5 % ($p < 0,05$) и продолжила свой рост, в результате чего через 12 мес. наблюдения почти треть больных ФП, которым при выписке были назначены ОАК, принимали антиагреганты. Через 3 мес. частота приёма варфарина составила 4 %, что выше частоты назначения варфарина врачами-кардиологами в стационаре и специализированном кардиологическом диспансере. Этот факт можно объяснить тем, что пациенты, ранее принимавшие варфарин, продолжили его приём, несмотря на рекомендации специалистов, в связи с меньшей стоимостью АВК по сравнению с ПОАК. Однако полученные результаты могут свидетельствовать о недостаточной просветительской работе со стороны врачей-кардиологов и преимуще-

ствах ПОАК в плане безопасности их применения, удобства дозирования и лучшей предсказуемости эффекта от терапии. Через 12 мес. наблюдения частота применения варфарина снизилась почти в 2 раза, что может быть связано с трудностью рутинного контроля коагулограммы (МНО) на фоне приёма варфарина, в связи с чем пациенты или переходили на приём ПОАК по рекомендации врачей-кардиологов, или самостоятельно заменяли приём варфарина антиагрегантами. При том, что более 62 % больных ФП в течение года наблюдались амбулаторно врачами-кардиологами, частота перевода больных ФП, не принимавших антитромботическую терапию или принимавших антиагреганты, на приём ОАК была на низком уровне и не превышала 2 %. Анализ приверженности больных ФП к назначенной в стационаре или кардиологическом диспансере терапии показал, что полностью приверженными терапии ОАК (набравшими 4 балла по шкале Мориски-Грина) уже

спустя 3 мес. наблюдения были лишь 43,1 % больных ФП, через 6 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение данного показателя до 30,8 % ($p < 0,05$). Через год наблюдения данный показатель практически не изменился и полностью приверженными терапии ОАК были признаны лишь треть больных ФП. Одновременно с этим закономерно выросло число больных ФП, не приверженных терапии. Все эти факты свидетельствуют о ненадлежащем уровне просветительской работы среди амбулаторных пациентов с ФП со стороны врачей-кардиологов и участковых терапевтов, что приводит к непониманию роли применения ОАК в профилактике тромбоэмболических осложнений у данной группы пациентов.

Наиболее частой причиной отказа от приёма ОАК, которая встречалась более чем в 20 % ответов пациентов на всех этапах интервьюирования, была стоимость данных препаратов. Данный факт может свидетельствовать о недостаточном уровне льготного обеспечения пациентов антикоагулянтами в поликлиниках по месту жительства на амбулаторном этапе терапии. Стоит отметить, что зачастую обеспечение больных ФП льготными антикоагулянтными препаратами начинается только после перенесённых острых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, ТИА, инфаркт миокарда и др. Второй по частоте встречаемости причиной являлось непонимание значения приёма ОАК при ФП, которая фигурировала более чем в 15 % ответов на всех этапах опроса пациентов. Данная причина снижения приверженности к терапии ОАК может быть связана с ненадлежащим уровнем просветительской работы со стороны врачей-кардиологов и врачей-терапевтов о роли назначения антикоагулянтной терапии с целью профилактики ишемического инсульта как наиболее грозного осложнения ФП. Это может быть следствием незнания врачами клинических рекомендаций по лечению ФП и ненадлежащего уровня следования данным рекомендациям в реальной клинической практике. Ещё одной причиной может являться отсутствие у врачей достаточного количества времени для проведения беседы с пациентами. С этим же можно связать и третью по распространённости причину отказа больных ФП от приёма ОАК, которую назвали около 10 % респондентов, —

отсутствие ощутимого эффекта от приёма ОАК. Это может быть связано с ненадлежащим уровнем организации профилактической работы со стороны врачей-кардиологов и врачей-терапевтов и недостаточным уровнем разъяснения патофизиологических механизмов, возникающих при ФП, таких как нарушение внутрисердечной гемодинамики и формирование тромбов в ушке левого предсердия. Всё вышеперечисленное приводит к непониманию пациентами того, что тромбоэмболические осложнения при ФП необходимо вовремя профилактировать путём своевременного начала приёма ОАК.

Заключение / Conclusion

В течение года после выписки из кардиологического стационара или амбулаторной консультации врачами-кардиологами в специализированном кардиологическом диспансере отмечалось значительное снижение числа больных ФП, приверженных терапии ОАК, что может повышать риск развития инсульта у данных пациентов. Через год лишь треть пациентов были признаны полностью приверженными к приёму ОАК. Необходимо повышать уровень осведомлённости пациентов о необходимости регулярного приёма ОАК для профилактики развития ТЭО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Участие авторов. Соколов А. В. — написание текста, редактирование; Липатова Т. Е. — написание текста, редактирование; Решетько О. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Sokolov AV — text writing, editing; Lipatova TE — text writing, editing; Reshetko OV — text writing, editing, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Соколов Алексей Владимирович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sokolovalexsej@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2220-7726>

SPIN-код: 7822-8424

Ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Sokolov Alexey V.

Corresponding author

e-mail: sokolovalexsej@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2220-7726>

SPIN code: 7822-8424

Assistant of the Department of Pharmacology FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Липатова Татьяна Евгеньевна

e-mail: lipatova.t@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7401-9930>

SPIN-код: 2483-3578

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Решетько Ольга Вилоровна

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

SPIN-код: 7569-7915

д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Lipatova Tatiana E.

e-mail: lipatova.t@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7401-9930>

SPIN code: 2483-3578

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Reshetko Olga V.

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

SPIN code: 7569-7915

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pharmacology FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Список литературы

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):7–86. doi: 15829/1560-4071-2017-7-7-86
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46–e215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
- Geest S, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(4):323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4
- Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013;185(2):E121–7. doi: 10.1503/cmaj.121218
- Raparelli V, Proietti M, Butta C, et al. Medication prescription and adherence disparities in non valvular atrial fibrillation patients: an Italian portrait from the ARAPACIS study. *Intern Emerg Med*. 2014;9(8):861–70. doi: 10.1007/s11739-014-1096-1
- Kimmel SE, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study *Arch Intern Med*. 2007;167(3):229–35. doi: 10.1001/archinte.167.3.229
- Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost*. 2008;6(9):1500–6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03059.x
- Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):624–31. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.937680
- O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014; 168(4):487–94. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.002
- Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2015;17(12):1747–69. doi: 10.1093/europace/euv233
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429
- Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation — PubMed — NCBI [Internet]. [cited 2021 September 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25340239>
- Левитан А. И., Решетько О. В. Оценка приверженности больных с ревматоидным артритом медикаментозному лечению. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016;4(1):213. [Levitan AI, Reshetko OV. Adherence to drug therapy on rheumatoid arthritis. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika*. 2016;1(4):213. (In Russ).]
- Левитан А. И., Решетько О. В. Реальная клиническая практика фармакотерапии ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(1):44–9. [Levitan AI, Reshetko OV. Treatment of rheumatoid arthritis in the real-life practice. *Clin Pharmacol Therapy*. 2019;28(1):44–9. (In Russ).]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-44-49
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
- Yao X. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e003074. doi: 10.1161/JAHA.115.003074

Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза с использованием теории игр

Лучинин А. С.¹, Стругов В. В.²

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Россия

² — Институт онкологии и гематологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Современная стратегия лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) базируется на стратификации больных на группы генетического риска с использованием таких предикторов, как del(17p), мутация гена TP53 и мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов. Наличие неблагоприятных предикторов является основанием для назначения новых таргетных препаратов, таких как ибрутиниб, вместо стандартной иммунохимиотерапии. В то же время полное генетическое тестирование не всегда возможно на этапе выбора первой линии терапии для всех пациентов, а эффект от того или иного лечения всегда имеет вероятностный характер. Решение о лечении в условиях неопределённости оптимальной стратегии, различного генетического риска и ответа на терапию можно описать с помощью методов теории игр. В представленной работе описана модель взаимодействия природы (заболевания) и человека (врача) на протяжении лечебного процесса, в рамках которой рассмотрено несколько различных сценариев терапии. Целью исследования являлся поиск и доказательство оптимальной стратегии лечения, которая бы обеспечила максимально вероятную пятилетнюю беспрогрессивную выживаемость (БПВ) больного ХЛЛ. В качестве критерия оптимального решения использовали критерий Байеса — Лапласа. Доказано, что стратегия стратифицированного подхода к первой линии терапии больных ХЛЛ в зависимости от генетических предикторов более выигрышна («выигрыш» 71 %) по сравнению с назначением всем пациентам иммунохимиотерапии схемами флюдарабин + циклофосфан + ритуксимаб («выигрыш» 45 %) и бендамустин + ритуксимаб («выигрыш» 32 %). Однако оптимальной стратегией лечения больных ХЛЛ в условиях недостатка информации о генетических рисках пациента является терапия ибрутинибом для всех без исключения пациентов («выигрыш» 73 %). Описанный подход к анализу и оптимизации терапии ХЛЛ может использоваться в качестве метода формализации лечебных стратегий онкогематологических заболеваний и применяться в автоматизированных системах поддержки принятия врачебных решений.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз; теория игр; ибрутиниб

Для цитирования:

Лучинин А. С., Стругов В. В. Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза с использованием теории игр. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):57-63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-57-63>

Поступила: 06 августа 2021 г. **Принята:** 14 августа 2021 г. **Опубликована:** 22 сентября 2021 г.

Optimization of chronic lymphocytic leukemia treatment using game theory

Luchinin AS¹, Strugov VV²

¹ — Federal State Budget Institution of Science Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia

² — Institute of oncology and hematology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The current strategy of chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment is based on genetic risk factors such as del(17p), TP53 mutations and/or unmutated variant of IGHV genes. Guidelines recommend the usage of targeted drugs, e.g. ibrutinib, in the first line for patients with unfavorable risk factors due to dismal results of other treatment options. Unfortunately, in real-life treatment decisions are often made without full knowledge of genetic risk factors in the treated patient. Our aim was to find the optimal therapeutic strategy for such patients, that is, those providing the best 5-year progression-free survival (PFS). Using a relatively simple game theory-based approach we here show, that currently, the used strategy is more advantageous (success rate 71%) compared to administration of immunochemotherapy to all patients (success rate with fludarabine + cyclophosphamide + rituximab — 45%, bendamustine + rituximab — 32%). However, the optimal strategy for CLL treatment in the conditions of unknown genetic risks is the administration of ibrutinib to all patients (success rate 73%). Our simple method can be used for optimization of treatment strategy of any oncologic disease and can be integrated into relevant clinical decision support systems.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia; game theory; ibrutinib

For citation:

Luchinin AS, Strugov VV. Optimization of chronic lymphocytic leukemia treatment using game theory. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(3):57-63. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-57-63>

Received: August 6, 2021. **Accepted:** August 14, 2021. **Published:** September 22, 2021

Введение / Introduction

Общеизвестно, что в реальной клинической практике врачи часто оказываются в ситуации, когда приходится принимать решения, не обладая достаточным объёмом информации о пациенте или при её отсутствии, в частности — по причине ограниченных диагностических возможностей медицинских центров. Причинно-следственные связи между симптомами и окончательными диагнозами не всегда очевидны; существует частичная неопределённость, которая придаёт медицинским решениям вероятностный характер и может являться причиной врачебных ошибок. Именно поэтому в современной клинической медицине необходимо применение адекватных математических методов и моделей, использование которых позволит проводить анализ и оценку различных диагностических и лечебных показателей, принимать обоснованные решения в ходе терапии и тем самым минимизировать ошибки на всех этапах лечебно-диагностического процесса.

Учитывая изложенное, представляется перспективным использование методов теории игр — раздела математики, ориентированного на построение формальных моделей принятия оптимальных решений в условиях конфликта. Разработанная Джоном фон Нейманом, Оскаром Моргенштерном и нобелевским лауреатом в области экономики Джоном Форбсом Нэшем теория игр описывает рациональные стратегии принятия решений участниками игры, их последствия и динамические взаимодействия между ними [1]. Теория игр широко применяется в различных сферах нашей жизни, её методы неоднократно использовались в медицине, например при изучении антибиотикорезистентности, канцерогенеза, диагностики лейкозов, при лечении рака [2–5]. В клинической медицине теория игр предполагает создание модели взаимодействия человека (врача) и природы (заболевания). «Игра» человека с природой отражает конфликтную ситуацию, возникающую при столкновении интересов «игроков».

В настоящее время эволюция стратегии терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) характеризуется ежегодным уменьшением случаев назначения химиотерапии благодаря применению новых, таргетных молекул. Концепция свободного от химиотерапии лечения становится всё более доминирующей. Изменение терапевтической парадигмы базируется на результатах проведённых международных многоцентровых клинических исследований и на прогностических критериях, в качестве которых выступают

генетические предикторы, такие как del(17p), мутации гена TP53 (мутTP53), а также мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV) [6].

Современный алгоритм принятия решения о выборе первой линии терапии ХЛЛ базируется на результатах генетических анализов (рис. 1). В данном алгоритме выделяются два критических момента, когда врач принимает решение о лечении пациента. Первый — заключается в выборе между иммунохимиотерапией и препаратом «Ибрутиниб» с учётом результатов генетических тестов. Второй — возникает в случае назначения иммунохимиотерапии и включает в себя выбор конкретной схемы лечения, на что могут влиять такие факторы, как возраст пациента, его общее состояние, коморбидность и профиль токсичности лекарственных препаратов [7].

В свете теории игр при возникновении у человека ХЛЛ действия природы наносят ему ущерб путём прогрессирования злокачественного процесса, который без лечения приводит к осложнениям и гибели пациента. Действия врача направлены на противодействие развитию болезни и продление жизни больного. Задача каждого из участников конфликта «выиграть» — достигнуть своей цели. Конечно, следует оговориться, что это не игра в прямом смысле этого слова и решения (ходы) в данной ситуации принимаются только врачом в одностороннем порядке с целью выбора лечения. Патогенез ХЛЛ зависит от биологических свойств опухоли, что обуславливает её чувствительность или рефрактерность к выбранной терапии. Такая модель взаимодействия врача и заболевания в виде реального пациента с ХЛЛ может быть описана методами теории игр, а значит — формализована для принятия конкретных врачебных решений. В случае с лечением ХЛЛ «игра» проводится в условиях частичной неопределённости. Например, если генетические предикторы ответа на терапию известны, так как врач сделал генетический анализ своему пациенту и знает его результат перед выбором метода лечения, эффективность выбранного метода всё равно будет иметь вероятностный характер. В том случае, если биологические свойства опухоли изначально неизвестны или изучены частично, тогда «игра» с природой происходит в рамках ещё большей неопределённости. Другими словами, существует некая вероятностная мера, в соответствии с которой нужный терапевтический результат будет достигнут или нет. При этом врач, принимающий решение, имеет определённую информацию о вероятностях исхода терапии паци-

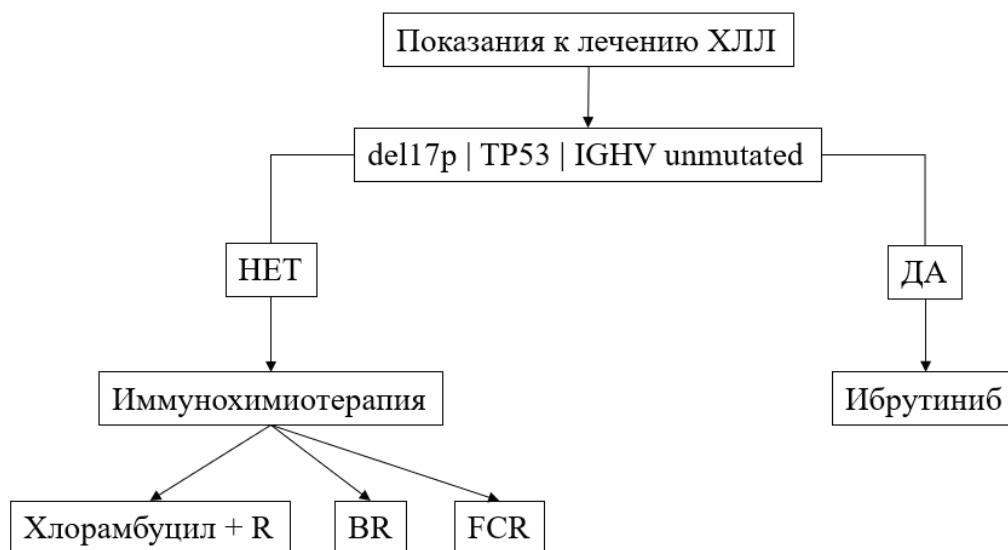


Рис. 1. Упрощённая стратегия первой линии терапии больных ХЛЛ

Примечания: R — ритуксимаб; BR — бендамустин + ритуксимаб, FCR — флюдарабин + циклофосфамид + ритуксимаб; del(17p) — делеция короткого плеча 17-й хромосомы; TP53 — мутации гена TP53; IGHV unmutated — немутированный вариант генов вариабельного региона тяжёлой цепи иммуноглобулинов.

Figure 1. The simplified first-line therapy strategy for CLL patients

Notes: R — Rituximab; BR — Bendamustine + Rituximab, FCR — Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab; del(17p) — the deletion of a small piece of chromosome 17; TP53 — TP53 gene mutation; IGHV unmutated — Immunoglobulin Heavy Chain Gene Unmutated Status.

ента, в частности, на основании данных клинических исследований, однако только математический расчёт вероятностных мер факторов, влияющих на исход заболевания, позволит выбрать оптимальную стратегию лечения.

Цель исследования / The purpose of the study

Предложить математическое обоснование выбора первой линии терапии больных ХЛЛ и определить оптимальную стратегию лечения в условиях дефицита диагностической информации о пациенте.

Методы / Methods

Выбор оптимальной стратегии базировался на методах теории вероятностей. В качестве критерия оптимального решения использовали критерий Байеса — Лапласа (также известный как EMV-критерий). Данный критерий исключает условия полной неопределённости — его использование предполагает, что возможным состояниям пациента можно приписать определённую вероятность их наступления и, определив математическое ожидание выигрыша для каждого решения, выбрать то, которое обеспечит наилучший результат:

$$Z_{BL} = \frac{\max}{i} \sum_{j=1}^n e_{ij} * q_j,$$

где q_j — вероятность выявления неблагоприятного генетического предиктора j ;

e_{ij} — вероятность «выигрыша» (достижение благоприятного исхода течения заболевания) в зависимости от генетического предиктора j с использованием метода лечения i . Под «выигрышем» понимали вероятность достижения пациентом беспрогрессивной выживаемости (БПВ) продолжительностью как минимум 5 лет. Достижение данной цели необходимо врачу и его пациенту. В качестве генетических предикторов (j) ответа на лечение использовали del(17p), мутации гена TP53 и мутационный статус IGHV. Так как мутации гена TP53 без del(17p) встречаются редко (в 4–5 % случаев), а прогноз эффективности лечения при наличии любого из этих предикторов одинаковый, оба фактора объединили в один del(17p)/мутTP53. Вариант лечения хлорамбуцил + ритуксимаб исключили для упрощения модели как наименее применяемый и эффективный. Итоговая «игровая» модель представлена на рис. 2. Согласно представленной модели, у врача имеются 3 варианта лечения больного ХЛЛ: 1) назначение препарата «Ибрутиниб»; 2) назначение схемы иммунохимиотерапии FCR; 3) назначение схемы иммунохимиотерапии BR.

Результаты / Results

По правилам существующей стратегии лечения больных с ХЛЛ выявление любого из неблагоприятных генетических предикторов ведёт к выбору

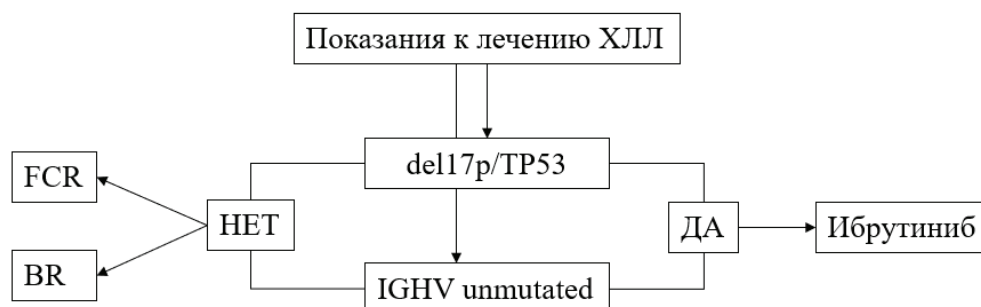


Рис. 2. Модель первой линии терапии больных ХЛЛ

Примечания: R — ритуксимаб; BR — бендамустин + ритуксимаб; FCR — флюдарабин + циклофосфамид + ритуксимаб; del(17p) — делеция короткого плеча 17-й хромосомы; TP53 — мутации гена TP53; IGHV unmutated — немутированный вариант генов вариабельного региона тяжёлой цепи иммуноглобулинов.

Figure 2. The first-line therapy model for CLL patients

Notes: R — Rituximab; BR — Bendamustine + Rituximab; FCR — Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab; del(17p) — the deletion of a small piece of chromosome 17; TP53 — TP53 gene mutation; IGHV unmutated — Immunoglobulin Heavy Chain Gene Unmutated Status.

терапии препаратом «Ибрутиниб», отсутствие всех неблагоприятных предикторов — к терапии по схемам FCR или BR. Такая стратегия лечения является оптимальной тогда и только тогда, когда вероятность «выигрыша» (продолжительность БПВ ≥ 5 лет) будет максимальной при соблюдении названных выше правил. Так как вероятность пятилетней БПВ на различной терапии в условиях наличия или отсутствия неблагоприятных генетических предикторов является известной величиной, описанной в проведённых ранее клинических исследованиях, можно выделить 12 различных сценариев действий врача и записать их в матрицу «выигрышей» (матрицу вероятностей пятилетней БПВ) (табл. 1). Следует иметь в виду, что у одного и того же пациента одновременно может быть сочетание разных предикторов ответа на терапию, как неблагоприятных, так и благоприятных. Согласно проведённым исследованиям, del(17p)/мутTP53 является наиболее значимым неблагоприятным предиктором эффективности лечения и фактором прогноза течения ХЛЛ. В связи с этим вероятность БПВ на любой терапии у пациентов с мутированным вариантом IGHV-генов (IGHV mutated) следует считать истинной только в условиях отсутствия del(17p)/мутTP53. В то же время при наличии del(17p)/мутTP53 прогностическим значением мутационного статуса IGHV можно пренебречь, а прогноз следует оценивать по максимально неблагоприятному сценарию.

Рассмотрим первый вариант стратегии лечения, когда пациенту проведено всё необходимое генетическое обследование и врач точно (с вероятностью = 1) знает о наличии или отсутствии предикторов неблагоприятного течения заболевания. Тогда при наличии del(17p)/мутTP53 или отсутствии мутаций в генах IGHV (немутированный вариант IGHV) оптимальной стратегией лечения будет терапия ибрутинибом, что обеспечит максимальную вероятность пятилетней БПВ по сравнению с иммунохимиотерапией согласно матрице вероятностей (см. табл. 1). При втором варианте врач не знает результатов генетического обследования больного ХЛЛ, например, по причине того, что данные анализы не проводятся в его медицинском центре, следовательно, всем пациентам в качестве первой линии назначается терапия FCR или BR. Тогда вероятность «выигрыша» будет зависеть от того, с какой вероятностью у пациента может присутствовать тот или иной неблагоприятный предиктор. Согласно данным литературы, частота встречаемости немутированного варианта IGHV-генов в популяции больных с активным ХЛЛ составляет 0,6, а del(17p)/мутTP53 — 0,1 [10, 11]. Таким образом, вероятность сочетания у одного пациента немутированного варианта IGHV-генов и del(17p)/мутTP53 равняется произведению этих двух независимых событий: $0,6 \cdot 0,1 = 0,06$ (6 %). Вероятность наличия у пациента или немутированного варианта IGHV-генов, или del(17p)/мутTP53 равняется $0,6 + 0,1 - 0,06 = 0,64$.

Матрица вероятностей пятилетней БПВ больных ХЛЛ при различной терапии

Таблица 1

The probability matrix of 5-year progressive free survival in patients with CLL in different therapy

Table 1

Схема лечения	IGHV unmutated	IGHV mutated	del(17p)/мутTP53 +	del(17p)/мутTP53 -
Ибрутиниб [8]	0,67	0,81	0,75	0,7
FCR [9]	0,35	0,7	0,1	0,7
BR [8]	0,25	0,5	0	0,5

Следовательно, если считать, что стратегия лечения на основе обязательного генетического тестирования является оптимальной, то при 100%-ном выборе иммунохимиотерапии в качестве первой линии врач будет ошибаться с частотой 64 %, то есть выбирать неоптимальную стратегию лечения.

Докажем, какая из стратегий лечения является оптимальной. Для оценки вероятности «выигрыша» при лечении в условиях неопределённости построим другую матрицу вероятностей и воспользуемся критерием Байеса — Лапласа (табл. 2). Согласно построенной матрице вероятностей и принимая во внимание тот факт, что наличие del(17p)/мутTP53 нивелирует прогностическое значение мутационного статуса IGHV-генов при назначении пациенту в качестве первой линии терапии схемы FCR, мы получим три сценария развития (табл. 3). Таким образом, «выигрыш» у случайно взятого пациента с ХЛЛ с неизвестным генетическим статусом заболевания при использовании в качестве первой линии терапии схемы FCR составит 45,1 %.

При назначении пациенту в качестве первой линии терапии схемы BR мы также получим три сценария развития (табл. 4). «Выигрыш» у случайно взятого пациента с ХЛЛ с неизвестным генетическим статусом заболевания при использовании в качестве первой линии терапии схемы BR составит только 31,5 %. Интересно, что прогнозируемые таким способом результаты лечения больных ХЛЛ по схемам FCR и BR не сильно отличаются от значений БПВ, полученных в ходе рандомизированного клинического исследования CLL10 [7].

Варианты исходов при стратегии назначения всем пациентам препарата «Ибрутиниб» в условиях неопределённости их генетического статуса представлены в табл. 5. «Выигрыш» у случайно взятого пациента с ХЛЛ с неизвестным генетическим статусом заболевания при использовании в качестве первой линии терапии препарата «Ибрутиниб» составит 72,8 %.

В условиях определённости, когда генетический статус пациента известен, врач действует по сценарию, описанному современными клиническими рекомендациями. Он рекомендует назначение ибрутиниба при наличии del(17p)/мутTP53 или немут-

тированного варианта IGHV-генов и схему FCR (при отсутствии противопоказаний) — при IGHV-мутированном варианте и отрицательном генетическом тесте на del(17p)/мутTP53 (табл. 6). Согласно такой стратегии, вероятность пятилетней БПВ у пациента с ХЛЛ с IGHV mutated и отсутствием мутации del(17p)/мутTP53 при первой линии терапии FCR составит 70 %, при наличии IGHV unmutated и отсутствии del17p/TP53 и лечении ибрутинибом — 67 %, а при del(17p)/мутTP53 и лечении ибрутинибом — 75 %. Средняя вероятность «выигрыша» — 71 %.

Заключение / Conclusion

Существующая на сегодняшний день стратегия стратифицированного подхода к выбору первой линии терапии больных ХЛЛ в зависимости от генетических предикторов более выигрышна (вероятность «выигрыша» 71 %) по сравнению с назначением всем пациентам иммунохимиотерапии схемами FCR (вероятность «выигрыша» 45 %) и BR (вероятность «выигрыша» 32 %). Однако оптимальной стратегией лечения больных ХЛЛ в условиях недостатка информации о генетических рисках пациента является терапия ибрутинибом для всех без исключения пациентов (вероятность «выигрыша» 73 %).

В то же время, с экономической точки зрения, лечение ибрутинибом всех без исключения пациентов в первой линии менее выгодно, чем генетическое тестирование на этапе определения первичной стратегии терапии.

Описанный подход к анализу и оптимизации терапии ХЛЛ может использоваться в качестве метода формализации лечебных стратегий любых онкогематологических заболеваний и применяться в автоматизированных системах поддержки принятия врачебных решений.

Таким образом, использование в практической медицине методов теории игр позволяет минимизировать риск врачебных ошибок при выборе стратегии лечения пациентов и коррекции терапии.

Таблица 2

Матрица вероятностей пятилетней БПВ больных ХЛЛ при различной терапии в условиях неопределённости генетического статуса

Table 2

The probability matrix of 5-year progressive free survival in patients with CLL in different therapy and unknown genetic status

Предикторы	IGHV unmutated	IGHV mutated	del(17p)/мутTP53 +	del(17p)/мутTP53 -
Вероятность предиктора [9, 10]	0,6	0,4 (1—0,6)	0,1	0,9 (1—0,1)
Схема лечения	Пятилетняя БПВ			
Ибрутиниб	0,67	0,81	0,75	0,7
FCR	0,35	0,7	0,1	0,7
BR	0,25	0,5	0	0,5

Таблица 3

Матрица вероятностей пятилетней БПВ больного ХЛЛ при терапии FCR
в условиях неопределённости генетического статуса

Table 3

The probability matrix of 5-year progressive free survival in a patient with CLL in FCR therapy and unknown genetic status

Сценарий	IGHV mutated, del(17p)/мутTP53 -	IGHV unmutated, del(17p)/мутTP53 -	del(17p)/мутTP53 +
Вероятность сценария:	$0,4 \times 0,9 = 0,36$	$0,6 \times 0,9 = 0,54$	0,1
Вероятность БПВ при терапии FCR	0,7	0,35	0,1
Вероятность «выигрыша» согласно сценарию	$0,7 \times 0,36 = 0,252$	$0,35 \times 0,54 = 0,189$	$0,1 \times 0,1 = 0,01$
Общая вероятность «выигрыша»	$0,252 + 0,189 + 0,01 = 0,51$ (45,1 %)		

Таблица 4

Матрица вероятностей пятилетней БПВ больного ХЛЛ при терапии BR
в условиях неопределённости генетического статуса

Table 4

The probability matrix of 5-year progressive free survival in a patient with CLL in BR therapy and unknown genetic status

Сценарий	IGHV mutated, del(17p)/мутTP53 -	IGHV unmutated, del(17p)/мутTP53 -	del(17p)/мутTP53 +
Вероятность сценария	$0,4 \times 0,9 = 0,36$	$0,6 \times 0,9 = 0,54$	0,1
Вероятность БПВ при терапии BR	0,5	0,25	0
Вероятность «выигрыша» согласно сценарию	$0,5 \times 0,36 = 0,18$	$0,25 \times 0,54 = 0,135$	$0 \times 0,1 = 0$
Общая вероятность «выигрыша»	$0,18 + 0,135 + 0 = 0,315$ (31,5 %)		

Таблица 5

Матрица вероятностей пятилетней БПВ больного ХЛЛ при терапии ибрутинибом в условиях неопределённости генетического статуса

Table 5

The probability matrix of 5-year progressive free survival in a patient with CLL in Ibrutinib therapy and unknown genetic status

Сценарий	IGHV mutated, del(17p)/мутTP53 -	IGHV unmutated, del(17p)/мутTP53 -	del(17p)/мутTP53 +
Вероятность сценария	$0,4 \times 0,9 = 0,36$	$0,6 \times 0,9 = 0,54$	0,1
Вероятность БПВ при терапии ибрутинибом	0,81	0,67	0,75
Вероятность «выигрыша» согласно сценарию	$0,81 \times 0,36 = 0,2916$	$0,67 \times 0,54 = 0,3618$	$0,75 \times 0,1 = 0,075$
Общая вероятность «выигрыша»	$0,2916 + 0,3618 + 0,075 = 0,7284$ (72,8 %)		

Таблица 6

Матрица вероятностей пятилетней БПВ больного ХЛЛ при терапии ибрутинибом или FCR
в условиях определённости генетического статуса

Table 6

The probability matrix of 5-year progressive free survival in a patient with CLL in Ibrutinib or FCR therapy
and known genetic status

Сценарий	IGHV mutated и del17p/TP53 -	IGHV unmutated и del17p/TP53 -	del17p/TP53 +
Вероятность сценария	1	1	1
Вероятность БПВ при терапии ибрутинибом	Препарат не назначаем	0,67	0,75
Вероятность БПВ при терапии FCR	0,7	Иммунохимиотерапию не назначаем	Иммунохимиотерапию не назначаем
Вероятность «выигрыша» согласно сценарию	0,7	0,67	0,75

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Стругов В. В. сообщает о получении гранта на проведение наблюдательного исследования от компании «Янссен», гонораров за выступления от компаний «Янссен» и «Эббви», а также спонсорской помощи на посещение медицинских

конференций от компании «Эббви». Лучинин А. С. заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest. Strugov VV informs about receiving a grant for conducting an observational study from the Janssen company, speaking fees from the Janssen and Ebbvi companies, as well as sponsorship for attending medical conferences from the Ebbvi company. Luchinin AS declares the absence of conflicts of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Лучинин Александр Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: glivec@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

к. м. н., с. н. с. отдел организации и сопровождения научных исследований ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Россия

Стругов Владимир Владимирович

e-mail: recbcd@ya.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-3762>

н. с. НИЛ онкогематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Luchinin Alexander S.

Corresponding author

e-mail: glivec@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

PhD, Senior Researcher of the Department of Organization and Support of Scientific Research, KRIHBT, Kirov, Russia

Strugov Vladimir V.

e-mail: recbcd@ya.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-3762>

Researcher at Institute of oncology and hematology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Литература / References

- Osborne MJ. An introduction to game theory. Oxford University Press. 2002.
- Conlin PL, Chandler JR, Kerr B. Games of life and death: antibiotic resistance and production through the lens of evolutionary game theory. *Curr Opin Microbiol.* 2014;21:35–44. doi: 10.1016/j.mib.2014.09. PMID: 25271120
- Gatenby RA, Vincent TL. An evolutionary model of carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003;63(19):6212–20. PMID: 14559806
- Torkaman A, Charkari NM, Aghaeipour M. An approach for leukemia classification based on cooperative game theory. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2011;34(5):235–46. doi: 10.3233/ACP-2011-0016. PMID: 21988887
- Stanková K, Brown JS, Dalton WS, Gatenby RA. Optimizing Cancer Treatment Using Game Theory: A Review. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):96–103. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3395. PMID: 30098166
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266–87. doi: 10.1002/ajh.25595. PMID: 31364186
- Barbara Eichhorst, Anna-Maria Fink, Jasmin Bahlo, Raymonde Busch, Gabor Kovacs, Christian Maurer, Elisabeth Lange, Hubert Köppler, Michael Kiehl, Martin Sökler, Rudolf Schlag, Ursula Vehling-Kaiser, Georg Köchling, Christoph Plöger, Michael Gregor, Torben Plesner, Marek Trneny, Kirsten Fischer, Hartmut Döhner, Michael Kneba, Clemens-Martin Wendtner, Wolfram Klap-per, Karl-Anton Kreuzer, Stephan Stilgenbauer, Sebastian Böttcher, Michael Hallek, international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–42. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1. PMID: 27216274
- Jennifer A Woyach, Amy S Ruppert, Nyla A Heerema, Weiqiang Zhao, Allison M Booth, Wei Ding, Nancy L Bartlett, Danielle M Brander, Paul M Barr, Kerry A Rogers, Sameer A Parikh, Steven Coutre, Arti Hurria, Jennifer R Brown, Gerard Lozanski, James S Blachly, Hatice G Ozer, Brittny Major-Elechi, Briant Fruth, Sreenivasa Nattam, Richard A Larson, Harry Erba, Mark Litzow, Carolyn Owen, Charles Kuzma, Jeremy S Abramson, Richard F Little, Scott E Smith, Richard M Stone, Sumithra J Mandrekar, John C Byrd. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517–28. doi: 10.1056/NEJMoa1812836. PMID: 30501481
- Kirsten Fischer, Jasmin Bahlo, Anna Maria Fink, Valentin Goede, Carmen Diana Herling, Paula Cramer, Petra Langerbeins, Julia von Tresckow, Anja Engelke, Christian Maurer, Gabor Kovacs, Marco Herling, Eugen Tausch 2, Karl-Anton Kreuzer, Barbara Eichhorst, Sebastian Böttcher, John F Seymour, Paolo Ghia, Paula Marlton, Michael Kneba, Clemens-Martin Wendtner, Hartmut Döhner, Stephan Stilgenbauer, Michael Hallek. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208–15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125. PMID: 26486789
- Thorsten Zenz, John G Gribben, Michael Hallek, Hartmut Döhner, Michael J Keating, Stephan Stilgenbauer. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood.* 2012;119(18):4101–7. doi: 10.1182/blood-2011-11-312421. PMID: 22394601
- Jennifer Crombie, Matthew S. Davids. IGHV Mutational Status Testing in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Hematol.* 2017;92(12):1393–7. doi: 10.1002/ajh.24808. PMID: 28589701

Оценка технологий здравоохранения: факторы, влияющие на результаты исследований

Кожанова И. Н.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», Республика Беларусь, Минск

Аннотация. *Цель:* определить факторы, влияющие на результаты оценки технологий здравоохранения (ОТЗ). *Методы.* Настоящий анализ проведён на основе ранее выполненных клинико(фармако)-экономических исследований в Республике Беларусь. Основными методами анализа данных для включения в настоящую публикацию были анализ стоимости болезни, анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность». Исследования проводились в период с 2010 по 2021 г. Все значения затрат представлены в долларах США (\$) с учётом курсовых значений на момент их выполнения. Диапазоны представлены как максимальные и минимальные значения. *Результаты.* Выполнен анализ влияния стадии заболевания, условий оказания медицинской помощи, формы выпуска для лекарственных средств (ЛС), возраста целевой популяции для применения медицинской технологии (МТ), источника информации о цене МТ на результаты процедуры ОТЗ. Выполнена оценка соотношения результатов анализа стоимости болезни для реализации клинического протокола и возможностей системы здравоохранения (стабильная стенокардия, сахарный диабет 2-го типа), а также для ряда особых МТ (гемофилия А; постинсультная спастичность; мантийно-клеточная лимфома; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелоидный лейкоз; рак лёгкого). *Заключение.* Можно сделать вывод о необходимости чётких формулировок целей и задач на этапе формирования дизайна исследования с учётом влияния позиции исследователя, источника информации о цене МТ, выбранной популяции, формы выпуска (для ЛС), условий оказания медицинской помощи на основные клинико-экономические показатели и на последующую интерпретацию результатов ОТЗ.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения; редкие заболевания; таргетные препараты; орфанные лекарственные средства; фармакоэкономика

Для цитирования:

Кожанова И. Н. Оценка технологий здравоохранения: факторы, влияющие на результаты исследований. *Качественная клиническая практика.* 2021;(3):64–72. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-64-72>

Поступила: 08 сентября 2021 г. **Одобрена:** 10 сентября 2021 г. **Опубликована:** 21 ноября 2021 г.

Health technology assessment: factors affecting the results

Kozhanova IN

State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Health Care», Republic of Belarus, Minsk

Abstract. *Purpose:* to identify factors influencing the results of health technology assessment (HTA). *Methods.* This analysis is based on previously performed clinical (pharmaco-) economic studies in the Republic of Belarus. The primary data analysis methods for inclusion in this publication have been cost-of-illness analysis (COI). The studies were carried out from 2010 to 2021. All costs are presented in US dollars based on exchange rates at the time of execution. Ranges are presented as maximum and minimum values. *Results.* The analysis of the influence of the stage of the disease, the stage of medical care, the form of release for drugs, the age of the target population for the use of health technology, the source of information on the price of technology on the results of the procedure for assessing medical technology has been performed. Evaluation of the ratio of the results of COI for implementation the clinical protocol and capabilities of the healthcare system (stable angina pectoris, type 2 diabetes mellitus), as well as for a number of special health technologies (hemophilia A; post-stroke spasticity; mantle cell lymphoma; chronic lymphocytic leukemia; chronic myeloid leukemia; lung cancer). *Conclusions.* It can be concluded that there is a need for clear formulations of goals and objectives at the stage of formation of the study design, considering the influence of the position of the researcher, the source of costs, the selected population, form of release (for drugs) on the main clinical and economic indicators and on the subsequent interpretation of the results of HTA.

Keywords: health technology assessment; targeted therapy; rare diseases; orphan drugs; pharmacoeconomics

For citation:

Kozhanova IN. Health technology assessment: factors affecting the results. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(3):64–72. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-64-72>

Received: September 08, 2021. **Accepted:** September 10, 2021. **Published:** November 21, 2021.

Введение / Introduction

Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) в современном мире является действенным инструментом принятия управленческих решений в системах здравоохранения. Невзирая на известный факт приоритетности стоимости медицинской технологии (МТ) для результатов оценки, практика выполнения исследований демонстрирует неоднозначность как самого понятия МТ (для лекарственных средств, например, в рамках одного международного наименования), так и цены в условиях конкретной системы здравоохранения. В основу настоящей работы положен более чем 10-летний собственный опыт исследовательской и экспертной работы в области ОТЗ и осознание проблем и вызовов, с которыми сталкивается национальная система здравоохранения: цифровая трансформация и специализация, демографические перемены, глобализация, интеграция рынков, ограниченность финансовых ресурсов, высокие ожидания потребителей, которые делают актуальным аргументированный отбор МТ для бюджетного возмещения и справедливое распределение ресурсов.

Цель: определить факторы, влияющие на результаты оценки технологий здравоохранения.

Методы. Анализ проведён на основе клинико (фармако)-экономических исследований (КЭИ, ФЭИ) в Республике Беларусь в период с 2010 по 2021 г. Основными методами были анализ стоимости болезни, «затраты-эффективность», «затраты-полезность». Затраты представлены в долларах США (\$) с учётом курсовых значений. Диапазоны представлены как максимальные и минимальные значения.

Результаты / Results

Анализ использования МТ при разных стадиях заболевания (острое течение, долговременная терапия при хроническом течении) и в разных условиях оказания помощи продемонстрировал неоднозначность результатов. Исследование применения антиангинальных препаратов (КЭИ ранолазина — антиангинального лекарственного средства (ЛС), ингибитора позднего тока ионов натрия в клетки миокарда) показало, что доля финансовых средств, приходящаяся на ЛС при одной и той же патологии (ИБС, стенокардия) в разных условиях оказания помощи (стационарная при обострении и амбулаторная в период ремиссии), значительно различалась. В случае острого состояния (нестабильная стенокардия в условиях стационара) затраты на включение ранолазина в схемы терапии составили от 0,18 до 1,23 % от стоимости болезни. При хронической патологии (стабильная стенокардия — СтС) доля ранолазина составляет более 30 % [1].

В случае острой коронарной патологии доля статинов в общей стоимости болезни составила от 0,3 до 1,88 %. В случае СтС стоимость статинов оказывала значительное влияние на итоговую стоимость болезни, составляя более 30 % [2].

Анализ ведения пациентов с шизофренией на этапе купирующей терапии демонстрирует приоритетность экономического бремени собственно госпитализации над бременем лекарственных средств (ЛС). Доля прямых затрат на ЛС составляет от 0,21 до 19,01 % (с максимумом 43 % для высоких доз флупентиксола). Для рисперидона доля затрат на ЛС в общей стоимости болезни составила 6,73 % (с диапазоном от 0,39 до 27,07 %). Неудача стартовой терапии приводит к значительным финансовым потерям, увеличивая затраты на госпитализацию. В случае амбулаторной терапии (для этапа долечивающей и стабилизирующей, профилактической терапии) доля ЛС в общей стоимости болезни составляет 63,86 % (6,15–91,45 %). Для этапа профилактической (поддерживающей) терапии доля ЛС составляет 70,75 % (11,53–92,56 %) [3].

Влияние условий оказания медицинской помощи на результаты ОТЗ продемонстрировал анализ применения антикоагулянтов у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ). В условиях стационарной помощи оральные антикоагулянты по совокупности затрат сравнимы с варфарином: прямые затраты для комбинаций эноксапарин натрия + варфарин — 401,18 \$ США, эноксапарин натрия + ривароксабан — 406,99 \$ США, эноксапарин натрия + дабигатран — 371,74 \$ США, ривароксабан — 409,31 \$ США при сопоставимой эффективности. В случае продолжения амбулаторной терапии варфарин является доминирующей технологией с коэффициентом «затраты-эффективность» от \$221 до 345, по сравнению с дабигатраном этексилатом — 601,83 \$ США и ривароксабаном 1350,6 \$ США [4].

При анализе лечения шизофрении прямые затраты для этапа долечивающей и стабилизирующей терапии оценены для таблетированных форм короткого действия и для пролонгированных форм ЛС. Доля ЛС в общей структуре затрат в этом случае составляет 70,75 % (от 11,53 до 92,56 %). При применении инъекционного рисперидона пролонгированного действия затраты на этапе долечивающей и стабилизирующей или профилактической терапии составили 95,89 % (91,19 до 97,59 %) [3].

Исследование применения ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) и их комбинаций с β_2 -агонистами включали оценку стоимости болезни бронхиальной астмы при её стабильном течении. Комбинация салметерол/флутиказон (аэрозольный ингалятор) требовала более высоких затрат по сравнению с аналогичным МНН в форме порошкового ингалятора — 596,23 и 324,98 \$ США в год соответственно.

Анализ эффективности затрат при лечении ингибиторами 5- α -редуктазы показал, что без учёта стоимости ЛС затраты на терапию дутастеридом составят 127,21 и 145,87 \$ США для финастерида. С учётом стоимости ЛС затраты составят 426,37 \$ США для финастерида и 670,87 \$ США для дутастерида в год. По сравнению со стратегией «тщательного наблюдения» дополнительные затраты на один год лечения при применении дутастерида — 571,7 \$ США в год, а для финастерида — 288,1 \$ США. Проведённое исследование демонстрирует значение перспективы анализа: с точки зрения плательщика-государства стратегия назначения дутастерида предпочтительнее финастерида, в случае оплаты пациентом более дорогой и эффективной терапии самостоятельно. Государственная система здравоохранения получает экономию в отношении затрат на госпитальные услуги. С позиций плательщика-пациента стратегии выбора как дутастерида, так и финастерида являются высокозатратными [5, 6].

Влияние возраста пациентов на результаты анализа продемонстрировано в КЭИ монтелукаста при бронхиальной астме (БА). КЭИ выполнено для двух возрастных категорий: детей 2–6 лет и 6–14 лет. В основном анализе «затраты-эффективность» у детей 2–6 лет ИГКС представлены суспензией будесонида, монтелукаст — таблетки жевательные 4 мг. В анализе «затраты-эффективность» у детей 6–14 лет ИГКС представлены флутиказоном, монтелукаст — таблетки жевательные 5 мг. У детей 2–6 лет с БА лёгкой степени тяжести приоритетной тактикой (по сравнению с использованием суспензии будесонида или отсутствием базисной терапии) является использование перорального монтелукаста ($CER_{\text{монтелукаст}}$ — 4,15 \$ США на один день без приступов, обострений, использования β_2 -агонистов короткого действия по сравнению с $CER_{\text{будесонид}}$ — 5,63 \$ США). У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным ЛС является ИГКС ($CER_{\text{флутиказон}}$ — 1,47 \$ США по сравнению с $CER_{\text{монтелукаст}}$ — 2,68 \$ США) [7].

КЭИ ИГКС включали оценку стоимости болезни при стабильном течении БА и при обострении с учётом различных источников информации о ценах. Исходя из розничных цен ЛС, актуальных на момент проведения исследования, доминирующей технологией в лечении БА стабильного течения в эквивалентных дозах в анализе минимизации затрат являлся салметерол / флутиказона дипропионат, порошковый ингалятор (С/ФДпор) 0,38 и 0,40 \$ США/сут. для средних и высоких доз соответственно. Стоимость одних суток терапии ингаляционным порошком вилантерол / флутиказона фураат (В/ФФпор) составила в случае учёта розничных цен 1,08 и 1,19 \$ США для средних и высоких доз соответственно. Результаты остаются устойчивыми при учёте цены тендерных закупок С/ФДпор — 0,29 и 0,31 \$

США для средних и высоких доз соответственно. В случае учёта цен, указанных в качестве «Заявленная цена» в Реестре ЛС Республики Беларусь, доминирующей технологией становится В/ФФпор со стоимостью суток терапии 0,98 и 1,31 \$ США для средних и высоких доз соответственно по сравнению со стоимостью суток терапии для средних и высоких доз С/ФДпор — 1,34 и 1,93 \$ соответственно, а также средней дозы аэрозоля С/ФДаэроз — 1,15 \$ США. В случае учёта цен Республиканского формуляра Республики Беларусь для С/ФДаэроз и С/ФДпор доминирует С/ФДпор со стоимостью суток терапии 0,30 и 0,33 \$ США по сравнению со стоимостью В/ФФпор — 0,98 и 1,31 \$ США [8].

Сходное влияние цен из разных источников получено при исследовании антигипертензивной терапии (антагонисты рецепторов ангиотензина II — АРА): розничная стоимость ЛС на рынке (максимальная, минимальная и средняя цена), стоимость, заявленная в актуальном Республиканском формуляре Республики Беларусь; розничные цены по всем позициям на рынке, по национальным и импортным производителям. Сравнение АРА, включённых в Республиканский формуляр 2017 и 2018 гг., и не включённого телмисартана показало преимущество включённых: телмисартан — 0,368 \$ США, лозартан — 0,052 \$ США (формуляр, 2018 г.) и 0,28 \$ США (формуляр, 2017 г.), валсартан — 0,135 \$ США, кандесартан — 0,186 \$ США (телмисартан дороже на 9–77 %).

Учёт цен телмисартана для тендерных закупок (0,176 \$ США) показал преимущество уже включённых в Республиканский формуляр лозартана (0,052 \$ США (формуляр, 2018 г.) и 0,145 \$ США (формуляр, 2017 г.)) и валсартана (0,135 \$ США), но не кандесартана (0,186 \$ США — дороже телмисартана на 5,6 %) для сравнения средних цен. При учёте минимальных цен доминируют ЛС, включённые в Республиканский формуляр (лозартан — 0,109 \$ США, валсартан — 0,083 \$ США, кандесартан — 0,036 \$ США; телмисартан дороже на 15–59 %). При использовании максимальных цен телмисартан (0,274 \$ США) дешевле лозартана (0,285 \$ США) и кандесартана (0,347 \$ США) — на 7,3 и 21 %, но дороже валсартана (0,202 \$ США; на 25 %).

Сравнение стоимости фармакотерапии телмисартаном в течение одних суток с представителями АРА, продаваемыми национальными производителями, демонстрировало доминирование лозартана — 0,150 \$ США (0,047–0,285 \$ США — дешевле во всех ценовых категориях на 37–53 %). Но телмисартан по предлагаемой цене (среднее значение 0,176 \$ США) дешевле ирбесартана (среднее значение 0,274 \$ США) — на 13–45 % и валсартана и кандесартана (0,223 и 0,217 \$ США) — на 5–15 %. Сравнение стоимости фармакотерапии телмисартаном в течение одних суток с представителями

АРА импортного производства (диапазон средних значений от 0,243 до 0,533 \$ США) демонстрирует доминирование телмисартана по большинству позиций (дешевле в ценовых категориях на 3,7–77 %), за исключением кандесартана, валсартана и лозартана с учётом минимальных расходов. Сравнение стоимости фармакотерапии телмисартаном в течение одних суток с представителями АРА по всем позициям на рынке демонстрирует доминирование в большинстве случаев телмисартана (дешевле на 15–35 %), с учётом максимальной цены — по всем позициям, за исключением лозартана и кандесартана, но не валсартана по средним и минимальным ценам [9].

Влияние источника цены на результаты ОТЗ можно проследить при КЭИ карипразина при шизофрении. При выполнении анализа влияния на бюджет для предварительно оцененной потенциальной популяции пациентов (от 477 до 4847 пациентов с шизофренией с негативной симптоматикой в год), нуждающихся в применении ЛС, была использована розничная стоимость; заявленная цена Реестра ЛС; тендерная цена. В когорте 4 847 пациентов в сравнении с рисперидоном (раствор для приёма внутрь) в среднем экономия в год составит 472 164,28 \$ США (от 26 089,38 до 918 239,14 \$ США) при стоимости карипразина 51,64 € за упаковку и 720 449,77 \$ США (от 274 374,86 до 1 166 524,63 \$ США) при стоимости карипразина 48,72 € за упаковку. В когорте 477 пациентов экономия в год составит 46 466,34 \$ США (от 2 567,51 до 90 365,18 \$ США) при стоимости карипразина 51,64 € за упаковку и 70 900,47 \$ США (от 27 001,60 до 114 799,30 \$ США) при стоимости карипразина 48,72 € за упаковку. В случае использования розничной цены карипразина результаты КЭИ противоположные и экономия отсутствует. Определённые экстразатраты при применении карипразина по цене, предлагаемой в розницу, составят 137 8476 \$ США в год для когорты 4 847 пациентов и 135 657,7 \$ США для 447 пациентов [10].

Анализ бремени МТ в общей структуре затрат при анализе стоимости болезни позволяет определить стратегию дальнейшего выполнения процедуры ОТЗ — то есть выделение популяции, для которой оценка технологии имеет наибольшее значение (высокое экономическое бремя и необходимость принятия решения о значительных затратах).

Внедрение полноценной процедуры ОТЗ при формировании клинических протоколов и методов оказания медицинской помощи позволит более реалистично подойти к данным документам [11]. Проведённый анализ стоимости болезни для ИБС, с учётом официальной популяции пациентов, показал, что в случае оказания всем больным СтС медицинской помощи в объёмах, предусмотренных национальными клиническими протоколами (для стоимости лечения СтС в течение года в среднем 557,67 \$ США (от 298,43 до 816,91 \$ США)) в 2011 году, общие за-

траты на заболевание составили бы 30 % от консолидированного бюджета здравоохранения (от 16 до 44 %), или 62 % бюджета на медицинскую помощь (от 33 до 91 %). Если предположить, что все пациенты с зарегистрированной СтС лечатся по протоколу, предусмотренному в случае наличия в анамнезе нефатального события (ОКС), то при стоимости годовой терапии 942,82 \$ США (452,49 до 1 433,14 \$ США) общие затраты составили бы 50 % от консолидированного бюджета здравоохранения (от 24 до 77 %), или 105 % бюджета на медицинскую помощь (от 50 до 160 %) [1, 2, 12–17].

По результатам анализа стоимости болезни затраты на СД 2 составляют 12 590 956 \$ США в год с возможным диапазоном колебаний от 2 343 093 до 27 466 253 \$ США, что составляет от 0,42 до 4,88 %, в среднем — 2,24 % консолидированного бюджета здравоохранения, или от 0,87 до 10,22 %, в среднем 4,68 %, бюджета на медицинскую помощь [18].

В рамках проведения фармакоэкономического анализа применения ингибиторов 5- α -редуктазы у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) обзор имеющихся литературных источников указывает на значительное экономическое бремя расходов на госпитализацию пациентов по поводу острой задержки мочи и необходимости в хирургическом лечении. При сопоставлении результатов, полученных в исследованиях западных стран, с белорусскими, расхождение установлено по стоимости оказания медицинских услуг, которые значительно превышают стоимость аналогичных услуг в республике. Выборочно мы указали на три процедуры, с нашей точки зрения несущие существенный вклад в вышеуказанные несоответствия: стоимость осмотра уролога в США более чем в 9 раз превышает аналогичную процедуру в республике (47,9 против 5 \$ США), выполнение трансуретральной резекции предстательной железы — в 5 раз (793 против 159 \$ США), а стоимость 1 суток госпитализации без оперативных вмешательств и анестезии — в 364 раза (4 809 против 13,2 \$ США). Высокая стоимость госпитальных услуг и труда медицинского персонала в западных странах позволяет экономически обосновать применение дорогостоящих методов лечения в амбулаторных условиях. Выбор в качестве конечных точек событий, требующих стационарного лечения, не является оптимальным при проведении процедуры ОТЗ в странах с невысокой (относительно) стоимостью медицинских услуг ввиду невысокого вклада (в денежном выражении) госпитальных затрат по сравнению со стоимостью лекарственной терапии. Для внедрения новых МТ — дорогостоящих инновационных препаратов на фармацевтический рынок Республики Беларусь (как государства с переходной экономикой) требуется комплексный подход с интеграцией нескольких экономических анализов [5, 6].

Пример исследования применения ботулотоксина А у пациентов с постинсультной спастичностью продемонстрировал особенности выполнения процедуры ОТЗ. Проведена оценка стоимости болезни поздней реабилитации постинсультных пациентов с развившейся спастичностью. При проведении анализа влияния на бюджет определены дополнительные затраты при включении ботулотоксина А в схемы реабилитации пациентов. В среднем для одного пациента за цикл реабилитации в стационаре они составят 962,03 \$ США (от 929,74 до 1 016,59 \$ США). КЭИ проводилось в рамках национального клинического исследования, что позволило накопить данные о качестве жизни пациентов и, соответственно, выполнить анализ «затраты-полезность» с определением инкрементального показателя «затраты-полезность» на один добавленный год качественной жизни (ICUR), который составил от 19 130,32 до 17 839,82 \$ США при применении ботулотоксина А по сравнению с баклофеном и толперизоном соответственно. То есть рассчитанные коэффициенты ICUR оказались выше, чем пороговое значение в Республике Беларусь (порог готовности платить — ПГП), рекомендованное ВОЗ — трёхкратный ВВП на человека в год (13 923,79 \$ США). При включении не прямых затрат общие затраты на терапию (стационарную и амбулаторную) для схемы с препаратом ботулотоксина А превышают затраты на стандартную схему терапии (на 59,01–79,06 \$ США в месяц для одного пациента в зависимости от вида миорелаксанта). ICUR (10 082,36 и 7 535,88 \$ США для применения ботулотоксина А по сравнению с баклофеном и толперизоном соответственно) становится меньше ПГП, что говорит о приемлемости применения МТ. С позиции системы здравоохранения (учитываются только возмещаемые системой прямые медицинские затраты) применение препарата ботулотоксина А фармакоэкономически неприемлемо (ICUR больше трёхкратного ВВП/человека в год: 17 839,82–19 130,32 \$ США). С позиции же общества в целом, с учётом прямых и не прямых затрат — потери ВВП из-за отсутствия на работе трудоспособного лица, сопровождающего пациента, и транспортные расходы на посещение поликлиники — ICUR становится ниже порогового значения (7 535,88–10 082,36 \$ США), что говорит о фармакоэкономической приемлемости применения МТ, с точки зрения ВОЗ.

Учитывая чувствительность результатов проведённого анализа к включению в модель ведения пациента не прямых затрат, можно сформулировать ряд дополнительных, помимо клинических (пациенты с высоким реабилитационным потенциалом, непереносимость миорелаксантов, трудоспособный возраст, дистальная форма постинсультной спастичности), рекомендаций для отбора пациентов для применения МТ: ситуации, в которых необходимо предотвратить высокие не прямые

затраты (проживание далеко от организаций, оказывающих медицинскую помощь, недоступность специалистов, которые, в силу квалификации, могут назначать и контролировать применения миорелаксантов, невозможность (по любым причинам) применения миорелаксантов) [19]. Проведённый анализ демонстрирует высокие, относительно возможностей системы здравоохранения, затраты на применение препарата ботулотоксина А, что объясняется низкой стоимостью труда медицинского персонала, низкой стоимостью койко-дня и относительно высокой стоимостью ЛС. Это является препятствием для внедрения новых высокоэффективных паллиативных технологий, так как в большинстве случаев пациенты уже нетрудоспособны и/или находятся на инвалидности, что препятствует включению не прямых затрат в процедуру ОТЗ и снижает вероятность добиться положительных значений фармакоэкономических коэффициентов.

Эволюционное развитие медицинской науки привело к росту количества дорогостоящих МТ для неинфекционных заболеваний, которые ранее не лечились или лечились неэффективно. Примером заболевания с развитием прорывных технологий является гемофилия А (ГА). Принципиально выделяются несколько ЛС, используемых в лечении (профилактика и купирование эпизодов кровотечения) пациентов с ГА: FVIII, препараты шунтирующего действия (антиингибиторный коагуляционный комплекс, эптаког альфа), эмицизумаб. Анализ стоимости болезни показал, что ЛС вносят самый значительный вклад в общее бремя заболевания, увеличиваясь с возрастом, что объясняется введением коагуляционных факторов свёртывания крови (КФС) и других препаратов (антиингибиторный коагулянтный комплекс, эптаког альфа) в соответствии с массой тела.

При купировании кровотечений при ГА без ингибиторов доля FVIII для детей (30 кг) составит 65 % в общей структуре затрат. Для взрослых (70 кг) — 82,7 %. Доля затрат на ЛС при лечении кровотечения увеличивается и составляет для детей (30 кг) 97,9 и 90,7 %, а для взрослых (70 кг) 99,1 и 95,8 % для ЛС антиингибиторного коагулянтного комплекса и эптакога альфа соответственно. Абсолютное значение прямых медицинских затрат на купирование кровотечения с учётом госпитализации составит для детей: FVIII — 1 048,89 \$ США, антиингибиторный коагулянтный комплекс — 16 892,63 \$ США, эптаког альфа — 3 893,39 \$ США, для взрослых — 2 081,28, 38 935,30 и 8 687,86 \$ США соответственно. В возрастной перспективе (2–20 лет, масса тела 12–70 кг) профилактические дозы для FVIII от 10 417 до 39 065 \$ США в год; эмицизумаб для 20-летнего пациента — 522 019 \$ США, для ребенка (30 кг) — 223 722 \$ США в год.

КЭИ ибрутиниба у пациентов с мантийно-клеточной лимфомой (МКЛ), хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), бозутиниба у пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелоидным лейкозом (Ph+ХМЛ), алектиниба у пациентов с ALK-позитивным раком лёгкого (РЛ) продемонстрировало особенности и необходимость дифференцированного подхода к таргетным технологиям, при выполнении процедуры ОТЗ и экспертной оценке для включения в бюджетное финансирование. Основное экономическое бремя ибрутиниба при ХЛЛ и МКЛ обусловлено, собственно, его клинической эффективностью и режимом применения (до прогрессирования или непереносимой токсичности), что в итоге приводит к значительному экономическому бремени, которое отражается основными фармакоэкономическими показателями. Затраты на один месяц лечения ибрутинибом пациентов с МКЛ (рецидив или рефрактерность) составят 12 089,05 \$ США, ХЛЛ — 9 066,74 \$ США. Прямые медицинские затраты на применение бозутиниба у пациентов с Ph+ХМЛ составят от 29 165,42 до 36 256,77 \$ США в год. Затраты на применение нилотиниба по тому же показанию составляют от 29 885,91 до 39 843,27 \$ США.

Согласно инструкции по применению ингибиторов тирозинкиназы при лечении пациентов с РЛ (с учётом заявленной цены), стоимость одного месяца лечения минимальна при назначении церитиниба (450 мг в сутки) — 2 790,16 \$ США; максимальная — при назначении алектиниба (1200 мг в сутки) — 5 347,72 \$ США; с учётом тендерной цены: максимальная стоимость одного месяца лечения будет в случае применения бригаитиниба (180 мг в сутки) — 4 588,17 \$ США, минимальная — в случае применения алектиниба (1 200 мг в сутки) — 2 776,09 \$ США).

Во всех случаях представленной таргетной терапии высокая стоимость объясняется собственно её эффективностью. Так как ЛС назначаются до прогрессирования заболевания или до появления нежелательных реакций, то стоимость года сохранённой жизни будет равняться стоимости годовой терапии, а общее бремя заболевания будет увеличиваться по мере роста эффективности препаратов.

Заключение / Conclusion

Таким образом, на основании проведённого анализа можно сделать вывод, что выбор:

- стадии заболевания (при планировании процедуры ОТЗ может оказать значительное влияние на представление о «ценности» и «значимости» МТ для лиц, принимающих управленческие решения. Так если экономическое бремя МТ занимает около 1–2 % в общих затратах, то потребность в процедуре ОТЗ мо-

жет рассматриваться как излишняя, учитывая относительную мизерность дополнительных затрат, которые возможно принесут пациенту пользу (согласно факту регистрации в национальной системе здравоохранения по соответствующим показаниям). В случае доли МТ 20–30 % и более в общих затратах процедура ОТЗ представляется обязательной для исследования соотношения декларируемой эффективности и фактических затрат ввиду их относительной значительности);

- условий оказания медицинской помощи (стационарные или амбулаторные и позиции исследования для МТ могут демонстрировать разные результаты в отношении определения доминирующей технологии. МТ, доминирующая на стационарном этапе и выгодная для стационарной организации здравоохранения (новый пероральный антикоагулянт по сравнению с подбором варфарина на фоне низкомолекулярных гепаринов; ингибиторы 5- α -редуктазы в случае оплаты пациентом) оказывается невыгодной в условиях оказания амбулаторной помощи, в том числе с позиции государства в случае применения у льготных категорий населения);
- формы выпуска для ЛС (приводит к различиям в результатах ОТЗ, демонстрируя различия в оценке бремени технологии уже на этапе анализа стоимости болезни для обычных и пролонгированных форм выпуска ЛС при лечении шизофрении; аэрозольного и порошкового ингаляторов с одним и тем же МНН (комбинация салметерол / флутиказона дипропионат) при лечении БА);
- возраста целевой популяции для применения МТ (применение МТ у детей разного возраста, вследствие разных навыков пользования устройствами, приводит к доминированию разных МТ: в случае БА у детей до 6 лет — небулайзерная терапия, старше 6 лет — применение дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов);
- источника информации о цене технологии (в случае множественности источников информации может привести к доминированию разных технологий: доминирование ЛС салметерол / флутиказона дипропионат, порошковый ингалятор у пациентов с БА в случае учёта розничных цен и вилантерол / флутиказона фураат в случае учёта цен, указанных в качестве «Заявленная цена» в Реестре лекарственных средств. Отсутствие доминирования кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией в случае учёта тендерной цены и его преимущество при учёте цены Республиканского формуляра; доминирование телмисартана

при учёте розничных цен всех производителей на рынке. При выполнении расчётов клинко-экономические преимущества антипсихотика карипразина отсутствовали при учёте розничных цен и присутствовали при использовании тендерной цены государственных закупок);

- анализ стоимости болезни позволяет более аргументированно подойти к определению стратегии дальнейшего выполнения процедуры ОТЗ, то есть выделению целевой популяции, для которой оценка технологии имеет наибольшее значение (высокое экономическое бремя и необходимость принятия решения о значительных затратах).

Внедрение полноценной процедуры ОТЗ при формировании клинических протоколов и методов оказания медицинской помощи позволит более реалистично подойти к данным документам, так как перенос международно принятых подходов в условия конкретной системы здравоохранения может являться лимитированным по экономическим причинам (общие затраты на реализацию клинического протокола для одной нозологии (например, стабильная стенокардия) могут составить до 50 % от консолидированного бюджета здравоохранения (от 24 до 77 %), или 105 % бюджета на медицинскую помощь (от 50 до 160 %) в случае моделирования целевой популяции согласно опубликованной статистике). При использовании регистра цифры более реалистичны, но не менее значительны — от 0,42 до 4,88 %, в среднем — 2,24 % от консолидированного бюджета здравоохранения, или от 0,87 до 10,22 %, в среднем 4,68 % от бюджета на медицинскую помощь для лечения сахарного диабета 2-го типа). Несоответствие результатов международных клинко-экономических исследований и порогов приемлемости применения МТ может объясняться в том числе несоответствием оплаты труда медицинских работников и стоимости койко-дня при госпитализации. Высокие значения этих параметров способствуют принятию МТ, которые позволяют избежать именно этих затрат (дорогие амбулаторные технологии, например применение ингибиторов 5- α -редуктазы у пациентов с ДГПЖ вместо потенциального хирургического вмешательства).

Отдельного внимания требует методология исследования и экспертизы особых видов МТ.

Паллиативные технологии определяются как МТ для паллиативной медицинской помощи. Это особый вид медицинской помощи пациентам с активными проявлениями прогрессирующих заболеваний в терминальных стадиях развития с неблагоприятным прогнозом для жизни, целью которой является обеспечение наилучшего качества жизни. Оказание паллиативной помощи не может принести значимых

экономических выгод (например, восстановление или сохранение трудоспособности), которые чаще всего позволяют обосновать клинко-экономические перспективы МТ. Соответственно выделение особого вида — паллиативных МТ, с определением отдельных принципов выбора, интерпретации и экспертизы результатов процедуры ОТЗ, является целесообразным.

Выход на рынок и широкое внедрение в медицинские практики ЛС для лечения редких заболеваний и таргетных ЛС требуют разработки отдельных механизмов оценки и экспертизы МТ, так как по критериям приемлемости МТ для стандартных (распространённых) заболеваний вхождение данного вида технологий в системы возмещения маловероятно.

ГА — представитель редкого заболевания. По состоянию Республиканского Регистра больных гемофилией частота встречаемости гемофилии в Республике Беларусь составляет 0,51 случаев на 10 000 населения, что соответствует диапазону редкого заболевания в национальном законодательстве [20]. Фармакотерапия пациентов с ГА (пожизненное назначение ЛС) требует высоких затрат, которые увеличиваются с возрастом (являются производной от массы тела пациента) и могут у взрослых составлять для профилактического применения до 39 тыс. \$ США в год на одного пациента (без учёта острых состояний). В то же время лечение гемофилии гарантируется для всех пациентов из бюджета [21], что позволяет рассматривать лечение данного заболевания в качестве эталонной МТ для сравнительного анализа затрат при обсуждении порогов готовности платить для вхождения в бюджетное финансирование для орфанных технологий.

Таргетная терапия — относительно новое и динамично развивающееся направление в медицине и вызов для выполнения ОТЗ. Таргетная терапия, как правило, представлена дорогостоящими технологиями для лечения онкологических, гематологических и других заболеваний. Следует отметить, что если понятие «редкая болезнь» и «орфанное» ЛС определены достаточно чётко (менее 1 случая на 10 тыс. человек), то понятие «таргетного» ЛС более-менее определено для онкологических пациентов, а для других областей медицины (ревматология, пульмонология) является достаточно неопределённым.

Проведённые исследования демонстрируют высокие, относительно возможностей системы здравоохранения Республики Беларусь, затраты на применение паллиативных технологий (препарат ботулотоксина А у пациентов с постинсультной спастичностью), орфанных технологий (профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А), таргетной терапии — бозутиниб, нилотиниб, алектиниб, ибрутиниб и др.

На основе проведённых исследований можно сделать вывод о влиянии на основные клинико-экономические показатели и на последующую интерпретацию результатов ОТЗ характеристики патологии (распространённость, перспектива коррекции, возраст пациентов, стадийность заболевания, условия оказания медицинской помощи); характеристики МТ (стоимость и источники затрат, техническая характеристика (для ЛС форма выпуска, способ введения, показания для применения, исход применения); возможности бюджета здравоохранения и наличия формализованного порога готовности платить с выделением особых МТ с отдельной процедурой одобрения. С учётом особенностей заболеваний целесообразно выделение оригинальных и неоригинальных МТ для стандартных (распространённых) заболеваний, орфанных, паллиативных, таргетных МТ для дифференцированного подхода к выбору методов исследования и экспертизы. Для трёх последних возможность использования

прецедентного подхода, при котором сравнение проводится не в рамках изучаемой нозологии, а с похожими и уже имеющими финансирование заболеваниями для обеспечения справедливого распределения ресурсов системы здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

Участие авторов. Кожанова И. Н. — концепция исследования, литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи.

Participation of authors. Kozhanova IN — research concept, literary search, analysis, calculations, article writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / ABOUT THE AUTHOR

Кожанова Ирина Николаевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kozhanovairina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4717-5249>

к. м. н., доцент, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» (РНПЦ МТ), лаборатория основ стандартизации и оценки медицинских технологий

Kozhanova Irina N.

Corresponding author

e-mail: kozhanovairina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4717-5249>

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Health Care» (RSPC MT), laboratory of the basics of standardization and health technology assessment

Список литературы / References

1. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Клинико-экономическая оценка применения ранаолазина в системе здравоохранения Республики Беларусь. *Кардиология в Беларуси*. 2019;11(3):475–93 [Kozhanova I, Romanova I, Sachek M. Clinical and economic assessment of the use of ranolazine in the health care system of the Republic of Belarus. *Cardiology in Belarus*. 2019;11(3):475–93. (In Russ).].
2. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Экономическая оценка рациональности применения статинов в условиях здравоохранения Республики Беларусь. *Русский медицинский журнал*. 2014;12:910–4. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN, Sachek MM. Economic assessment of the rationality of the use of statins in the health care environment of the Republic of Belarus. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014;12:910–4. (In Russ).].
3. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Клинико-экономический анализ пролонгированных атипичных антипсихотиков у пациентов с шизофренией в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017;8(4):559–74. [Kozhanova IN, Romanova IS, Sachek MM. Clinical and economic analysis of prolonged atypical antipsychotics in patients with schizophrenia in the health care system of the Republic of Belarus. *Psichiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2017;8(4):559–74. (In Russ).].
4. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения оральных антикоагулянтов у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. *Здравоохранение*. 2017;5:16–25. [Romanova IS, Kozhanova IN,

Gavrilenko LN, Sachek MM. Pharmacoeconomic evaluation of the use of oral anticoagulants in patients with deep vein thrombosis of the lower extremities. *Zdravooohranenie*. 2017;5:16–25. (In Russ).].

5. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н. Применение ингибиторов 5- α -редуктазы у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Рецепт*. 2011;77(3):79–89. [Romanova IS, Kozhanova IN, Gavrilenko LN. 5-alpha-reductase inhibitors application at benign prostatic hyperplasia patients. *Recept*. 2011;77(30):79–89. (In Russ).].

6. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н. Фармакоэкономическая оценка препаратов дутастерид и финастерид у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Медицинские новости*. 2011;8:47–54. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN. Pharmacoeconomic evaluation of dutasteride and finasteride drugs in patients with benign prostatic hyperplasia. *Medicinskie novosti*. 2011;8:47–54. (In Russ).].

7. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Чмырёва А. А., Сачек М. М. Анализ «затраты-эффективность» применения монтелукаста у детей, больных бронхиальной астмой, в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Педиатрическая фармакология (Россия)*. 2012;9(5):8–13. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN, Chmyreva AA, Sachek MM. Cost-effectiveness analysis of the montelukast application in children with bronchial asthma in the conditions of the Republic of Belarus health care system. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology (Rossiya)*. 2012;9(5):8–13. (In Russ).].

8. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства вилантерол / флутиказона фураат при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Рецепт*. 2019;22(2):178–92. [Kozhanova IN, Romanova IS, Sachek MM. Pharmacoeconomic Evaluation of the Vilanterol/Fluticasone Furoate Use in the Treatment of Patients with Asthma in the Health Care System of the Republic of Belarus. *Recept*. 2019;22(2):178–92. (In Russ).].
9. Кожанова И. Н., Романова И. С. Фармакоэкономическая эффективность применения телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология в Беларуси*. 2018;10(3):407–19. [Kozhanova I, Romanova I. Pharmacoeconomic effectiveness of telmisartan in patients with arterial hypertension. *Cardiology in Belarus*. 2018;10(3):407–19. (In Russ).].
10. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства Реагила (карипразин) для лечения пациентов, страдающих шизофренией с негативными симптомами. *Психиатрия. Психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(3):617–31. [Kozhanova I, Romanova I, Sachek M. Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug Reagila (cariprazine) for the treatment of patients with schizophrenia with negative symptoms. *Psichiatriya. Psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2020;11(3):617–31. (In Russ).]. DOI: 10.34883/PI.2020.11.3.018
11. Пиневиц Д. Л., Предко Н. М., Рудкова Е. Ю., Пацев А. В., Гавриленко Л. Н., Романова И. С., Кожанова И. Н. Оценка использования лекарственных средств с применением фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в кардиологических отделениях городской клинической больницы Минска. *Лечебное дело*. 2009;1(5):26–36. [Pinevich DL, Predko NM, Rudkova EYu, Pacev AV, Gavrilenko LN, Romanova IS, Kozhanova IN. Assessment of the use of drugs with the use of pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analyzes in cardiology departments of the City Clinical Hospital of Minsk. *Lechebnoe delo*. 2009;1(5):26–36. (In Russ).].
12. Романова И. С., Кожанова И. Н., Сачек М. М. Клинико-экономическая оценка препаратов различных терапевтических групп при хронических формах ИБС. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2016;2(87):35–40. [Romanova IS, Kozhanova IN, Sachek MM. Clinical and economic assessment of drug products of various therapeutic groups in chronic forms of ischemic heart disease. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2016;2:35–40. (In Russ).].
13. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения Тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Здравоохранение*. 2016;1:39–45 [Romanova IS, Kozhanova IN, Gavrilenko LN, Sachek MM. Pharmacoeconomic evaluation of the use of Thiotriazoline in patients with coronary heart disease. *Zdravookhranenie*. 2016;1:39–45. (In Russ).].
14. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Клиническая эффективность и экономическая оценка применения розувастатина при гиперлипидемии. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015;4(16):83–91. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN, Sachek MM. Clinical efficacy and economic evaluation of the use of rosuvastatin in hyperlipidemia. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2015;4(16):83–91. (In Russ).].
15. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения розувастатина («Мертенил») в условиях здравоохранения Республики Беларусь. *Медицинские новости*. 2014;7:54–8. [Kozhanova IN, Romanova IS, Sachek MM. Pharmacoeconomic assessment of the use of rosuvastatin (Mertenil) in the health care environment of the Republic of Belarus. *Meditsinskij novosti*. 2014;7:54–8. (In Russ).].
16. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Клиническая эффективность и экономическая оценка применения розувастатина при гиперлипидемии. *Медицинские новости*. 2014;6:53–6 [Romanova IS, Kozhanova IN, Gavrilenko LN, Sachek MM. Clinical efficacy and economic evaluation of rosuvastatin use for hyperlipidemia. *Meditsinskij novosti*. 2014;6:53–56. (In Russ).].
17. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Пацев А. В., Сачек М. М. Фармакоэкономическое обоснование применения ивабрадина («Кораксан»). *Здравоохранение*. 2013;7:71–6. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN, Patseyev AV, Sachek MM. Pharmacological and economic substantiation for ivabradine (Coraksan®) administration. *Zdravookhranenie*. 2013;7:71–6. (In Russ).].
18. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации линаглиптин/метформин в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Здравоохранение*. 2015;6:21–7. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN, Sachek MM. Pharmacoeconomic evaluation of fixed combination linagliptin/metformin for type p diabetes treatment. *Zdravookhranenie*. 2015;6:21–27. (In Russ).].
19. Метод комплексной медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью верхней конечности. Д. м. н., профессор Лихачев С. А., к. м. н., доцент Рущкевич Ю. Н., к. м. н. Забродец Г. В., Белоголова Е. А., к. м. н. Чернуха Т. Н., к. м. н. Зобнина Г. В., Можейко М. П., Жарко А. Е., к. м. н. Кожанова И. Н. РНПЦ неврологии и нейрохирургии, УО «БГМУ». Инструкция по применению № 125-1115 от 27.11.2015 г. [Method of complex medical rehabilitation of patients with post-stroke spasticity of the upper limb. D.m.n., professor Lihachev S. A., k.m.n., docent Rushkevich Yu. N., k.m.n. Zabrodec G. V., Belogolovaya E. A., k.m.n. Chernuha T. N., k.m.n. Zobnina G. V., Mozhejko M. P., Zharko A. E., k.m.n. Kozhanova I. N. RNPС neurologii i nejrohirurgii, UO «BGMU». Instrukciya po primeneniyu № 125-1115 ot 27.11.2015 g. (In Russ).].
20. О здравоохранении: Закон Республики Беларусь от 21 октября 2016 г. № 433-З. [On health care Law: of the Republic of Belarus. 21 October 2016. № 433-Z. (In Russ).].
21. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.10.2005 № 612 «О мерах по совершенствованию медицинского обеспечения больных гемофилией в Республике Беларусь» [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 20.10.2005 № 612 «On measures to improve medical provision of patients with hemophilia in the Republic of Belarus». (In Russ).].

Клинико-экономические аспекты применения глюкометров OneTouch для скрининга сахарного диабета

Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Аннотация. Распространённость сахарного диабета в РФ возрастает. Это тяжёлое хроническое заболевание, которое вызывает как непосредственное снижение качества жизни, так и ухудшение течения других заболеваний. Это делает важной оценку компенсации пациентов с сахарным диабетом и понимание клинико-экономических свойств используемого для скрининга уровня глюкозы крови оборудования, в частности портативных глюкометров. На данный момент на территории РФ уже выполнялись исследования клинико-экономических свойств портативных глюкометров, однако прошлые исследования не включали современные высокоточные глюкометры. Таким образом, оценка клинико-экономических особенностей современных глюкометров, а также учёт реальной практики контроля уровня глюкозы в российских ЛПУ представляют интерес. *Цель.* Оценка клинико-экономических свойств современных глюкометров бренда OneTouch и особенностей их применения в условиях ЛПУ. *Методология.* Настоящее исследование проводилось с точки зрения системы здравоохранения РФ. В качестве целевой популяции использовалась виртуальная когорта пациентов, составившая 100 человек. Учитывались прямые медицинские затраты, а именно затраты на расходные материалы для оборудования (включая калибровочный материал для лабораторных комплексов), заработная плата сотрудника (с учётом числа вовлечённых сотрудников на основании опросов для оценки реальной клинической практики). Известно, что современные глюкометры обладают достаточно высокой точностью для рутинного контроля и предварительного скрининга заболевания и не уступают лабораторным комплексам; соответственно, основным инструментом клинико-экономического анализа выступал анализ минимизации затрат. *Результаты.* Основные результаты клинико-экономического анализа и анализа реальной практики мониторинга уровня глюкозы крови в госпитальной практике показали, что не все лечебные учреждения реализуют тандемное использование лабораторных комплексов и глюкометров, однако тандемное использование является наиболее распространённой практикой. Анализ минимизации затрат показал, что тандемное использование является наиболее экономически привлекательной практикой и обеспечивает экономию средств ЛПУ. *Выводы.* Клинико-экономическое исследование, включавшее анализ затрат и анализ минимизации затрат, показало, что схема с тандемным использованием лабораторных комплексов и современных глюкометров обладает существенным экономическим преимуществом (более 60 % за 5 лет). Анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученного результата. Данные результаты подчёркивают важность донесения преимуществ современных глюкометров до организаторов здравоохранения, так как ещё более широкое внедрение данной технологии в медицинскую практику является не только клинически рациональным, но и экономически оптимальным.

Ключевые слова: глюкометры; OneTouch; лаборатория; диабет; скрининг; глюкоза крови

Для цитирования:

Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю. Клинико-экономические аспекты применения глюкометров OneTouch для скрининга сахарного диабета. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):73–81. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-73-81>

Поступила: 12 сентября 2021 г. **Одобрена:** 19 сентября 2021 г. **Опубликована:** 23 ноября 2021 г.

Clinical and economic aspects of the use of OneTouch glucose meters for the screening of diabetes mellitus

Cheberda AE, Belousov DYU

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Moscow, Russia

Abstract. Diabetes is increasingly widespread in the Russian Federation. It is a severe chronic disease that both independently reduces quality of life and causes exacerbation of other pathologies. This makes evaluation of quality of diabetes management and understanding of clinical and economic properties of various technologies used to screen blood glucose levels, including portable blood glucose meters. Previously there already were clinical-economic evaluations of blood glucose meters within context of Russian Federation but they have not included modern high-precision equipment, thus ensuring attractiveness of current research effort into HTA of modern blood glucose meters that accounts for real life hospital practice. *Goal.* To assess the clinic-economic properties of modern blood glucose portable measurement systems of OneTouch family and the real-world practices of their use in Russian healthcare facilities. *Methodology.* The research was performed from the perspective of the Russian healthcare system. Target population was represented by a virtual cohort of 100 patients. Only direct costs were accounted for, specifically all costs caused by consumables involved in operating multifunctional laboratory complexes and all consumables involved in operating portable glucose meters. Employee salaries were also included (accounting for number of personnel involved in different procedures as based on a real clinical practice

survey performed as part of this research). Since it is known that modern, standard-compliant portable glucose meters have an accuracy that is more than sufficient for routine screening, cost minimization analysis was used for assessment of economic effects when comparing different approaches to organizing glucose level screening. *Research results.* The survey during this research effort has indicated that not all medical facilities utilize “tandem usage” of multifunction laboratory complexes and portable glucose meters, however, such “tandem use” is the most widespread approach to organizing blood glucose screening. Cost minimization analysis has demonstrated that “tandem usage” is also the most economically attractive approach and results in cost savings for the medical facility. *Conclusions.* Current research effort which included cost analysis and cost minimization analysis has demonstrated that “tandem usage” approach which involves combined use of both multifunction laboratory complexes and portable glucose meter systems has substantial economic advantage (over 60 % for analysis with 5 year time horizon). Multiple sensitivity analyses have confirmed robustness of this result. This research further establishes the importance of communicating advantages of modern portable glucose meters to healthcare organizers since this technology is not only clinically rational but also economically optimal.

Keywords: glucose meters; OneTouch; laboratory; diabetes; blood glucose; screening; glucose level

For citation:

Cheberda AE, Belousov DYU. Clinical and economic aspects of the use of OneTouch glucose meters for the screening of diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(3):73–81. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-73-81>

Received: September 12, 2021. **Accepted:** September 19, 2021. **Published:** November 23, 2021.

Введение / Introduction

Проблема сахарного диабета (СД) в Российской Федерации (РФ) приобретает всё более выраженный характер. Так, за время существования в РФ специализированного регистра сахарного диабета распространённость СД увеличилась на 9,8 % (с 314,4 до 345,1 тыс. человек), при этом более 90 % этого прироста приходится на сахарный диабет второго типа (СД2) [1]. Сахарный диабет является тяжёлым хроническим заболеванием, способным оказывать существенное влияние на проявление многих других заболеваний, отягощая течение как хронических, так и острых состояний [2–4], что делает крайне важным оценку степени компенсации таких пациентов при поступлении в лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ) и мониторинг уровня глюкозы крови в ходе лечения [5, 6], при этом значительную роль в процессе каждодневного наблюдения за состоянием таких пациентов играют портативные глюкометры [7].

Хотя обычно данный вид оборудования предназначается для использования самими пациентами для каждодневного контроля уровня глюкозы крови, высокая точность современных глюкометров бренда OneTouch, подтверждённая в долгосрочном наблюдательном исследовании [8], позволяет рассматривать их как эффективный инструмент контроля течения СД и предварительного скрининга у пациентов с неуточнённым анамнезом при поступлении (обладающий при этом рядом важных для клинического применения свойств, таких как наличие многопользовательского режима — измерения уровня глюкозы в крови несколькими пациентами — и возможность многократной обработки дезинфицирующими средствами, в том числе после каждого пациента [9]).

На данный момент на территории РФ уже выполнялись исследования клинико-экономических свойств

портативных глюкометров [10], однако прошлые исследования не включали современные высокоточные глюкометры. Таким образом, оценка клинико-экономических особенностей современных глюкометров, а также учёт реальной практики контроля уровня глюкозы в российских ЛПУ представляют интерес, что и стало предметом настоящего исследования.

Цель исследования / Research goal

Целью данного исследования является оценка клинико-экономических свойств современных глюкометров бренда OneTouch и особенностей их применения в условиях ЛПУ.

В задачи данного исследования входила оценка реальной клинической практики применения высокоточных современных глюкометров и иных средств контроля уровня глюкозы (лабораторных комплексов), связанных с их применением затрат, анализ данных об эффективности и безопасности сравниваемых диагностических альтернатив, выбор вида клинико-экономического анализа и его проведение. Также в ходе исследования были собраны данные относительно реальной клинической практики применения глюкометров в ЛПУ и возможных последствий использования мониторинга уровня глюкозы в крови.

Гипотеза исследования / Research hypothesis

В качестве исходной гипотезы было выбрано предположение о наличии клинико-экономического преимущества применения глюкометров семейства OneTouch для мониторинга уровня глюкозы в крови в стационарных условиях оказания медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) в сравнении с лабораторными комплексами.

Методология исследования / Research methodology

Общая характеристика исследования (brief research summary). Настоящее исследование проводилось с точки зрения системы здравоохранения РФ. В качестве целевой популяции использовалась виртуальная когорта пациентов, составившая 100 человек. Учитывались прямые медицинские затраты, а именно затраты на расходные материалы для оборудования (включая калибровочный материал для лабораторных комплексов), заработная плата сотрудника (с учётом числа вовлечённых сотрудников на основании опросов для оценки реальной клинической практики).

При оценке стоимости процедур учитывалась зарплата персонала, из расчёта 57 750 рублей в месяц (средняя заработная плата сестринского персонала [11, 12]).

Известно, что современные глюкометры, соответствующие стандартам ГОСТ Р ИСО 15197-2015 [13] (в том числе включённая в настоящее исследование модель), обладают достаточно высокой точностью для рутинного контроля и предварительного скрининга заболевания и не уступают лабораторным комплексам; соответственно, основным инструментом клинико-экономического анализа выступал анализ минимизации затрат.

Всеразчёты выполнены в рублёвых ценах 2021 года. Результаты выражены в показателях общих затрат, минимизации затрат и экономии бюджета.

Временной горизонт (time horizon) исследования был выбран на основании периода амортизации оборудования и составил 5 лет, так как исследуемые устройства относятся к 4-й амортизационной группе [14]. Анализ проведён раздельно для периода в 1 год и 5 лет. Для расчёта амортизации использовался линейный способ учёта амортизации [14].

Дисконтирование (discounting). При анализе с временным горизонтом 5 лет использовалась ставка дисконтирования, равная 5 % в год [15–17].

Оценка текущей практики (evaluation of current clinical practice). Был проведён опрос специалистов, работающих в 7 ЛПУ, в каждом из которых были опрошены сотрудники реанимационных отделений, а также (при наличии) отделения неонатологии, эндокринологического отделения, лаборатории и сестринский персонал.

Опрос проводился методом частично структурированного интервью с анонимизированными опросными листами. В ходе опроса акцент был сделан на типы используемых лабораторных комплексов и сценарии их применения, с учётом числа вовлечённого персонала, сценарии использования портативных глюкометров One Touch и число вовлечённого персонала.

Оценка затрат (cost evaluation). Хотя лабораторные комплексы сильно различаются между собой в плане технического устройства, все комплексы, выявленные в ходе оценки реальной клинической практики, обладали схожим списком расходных материалов, приведённым в табл. 1

Аналогичные параметры были получены для глюкометров (табл. 2).

Цены на расходные материалы включали НДС 10 % и типичную для данной категории товаров дистрибьютерскую надбавку.

Следует заметить, что данная оценка не включала периодическое капитальное обслуживание, в котором нуждаются лабораторные комплексы, так как достоверных данных о стоимости и периодичности такого обслуживания получить не удалось. Таким образом, любой положительный результат, полученный в отношении базового сценария (сценария, при котором

Лабораторные комплексы: расходные материалы и их стоимости

Таблица 1

Table 1

Multifunction laboratory systems: consumables and costs

Расходные материалы / Consumables	Средняя стоимость 1 набора, руб. / Average cost of 1 set, RUB	Средняя стоимость (в расчёте на 1 анализ), руб. / Average cost per 1 analysis run, RUB
Вакуумная пробирка пластиковая для сыворотки с разделительным гелем BD	1 130	11,33
Игла для взятия венозной крови BD	1 340	1,34
Держатель для игл BD	140	0,14
Калибратор для автоматизированных систем 12*3 мл	9 043,28	0,20
RQ9129 RIQAS*	37 071,90	0,83
Контрольная мультисыворотка человека (уровень 2)	22 423,80	0,71
Контрольная мультисыворотка человека (уровень 3)	22 423,80	0,71
Глюкоза	6 716,86	8,49

Примечание: RQ9129 RIQAS — программа внешней оценки качества лабораторий для мониторинга эффективности анализов HbA_{1c} и общего гемоглобина.

Note: RQ9129 RIQAS — external laboratory quality assessment program for monitoring the effectiveness of HbA_{1c} and total hemoglobin assays.

используется типичная практика, сочетающая глюкометры и лабораторные комплексы) является консервативным, так как реальная стоимость владения лабораторным комплексом (включающая периодическое капитальное техническое обслуживание (ТО)) выше стоимости, использованной в исследовании.

Также в ходе анализа было установлено, что работа лабораторных комплексов сопряжена с большим вовлечением медицинского персонала (2 сотрудника для лабораторных комплексов в среднем, строго один сотрудник для глюкометров).

Методика анализа минимизации затрат (cost minimization analysis methodology). При выполнении анализа минимизации затрат была использована симулируемая когорта пациентов численностью 100 человек, нуждающаяся в не менее чем двукратном контроле уровня глюкозы в крови.

В ходе анализа результатов опроса в контексте оценки текущей практики было установлено, что наиболее распространённой является схема, при которой лабораторные комплексы используются параллельно с глюкометрами.

В частности, типичная (клинически оптимальная) схема предполагает использование лабораторного комплекса 1 раз в сутки в контексте общего контроля множества биохимических показателей, включающих глюкозу крови, и выполнение дальнейшего суточного скрининга с помощью глюкометров. Эта схема являлась базовой в рамках данного анализа.

При оценке текущей практики были выявлены только 2 учреждения, практика которых принципиально отличалась и предполагала трёхкратное использование лабораторных комплексов (глюкометры не были внедрены в практику данных учреждений). Эта схема выступила в качестве сценария сравнения.

Поскольку в данном исследовании проводилась оценка клинико-экономических характеристик различных подходов к мониторингу уровня глюкозы в госпитальной практике в целом, для нужд анализа было сделано допущение, что, хотя пациенты регулярно выписываются из стационара, загрузка ЛПУ в отношении пациентов, нуждающихся в мониторинге глюкозы в крови, всегда остаётся на уровне 100 человек за счёт поступления новых пациентов.

Считалось, что оценка уровня глюкозы в крови осуществляется 2 раза в день (данное значение было выбрано с учётом существующих рекомендаций, а также с учётом того обстоятельства, что частота контроля для СД2 и СД1 различается).

Расчёт затрат на сравниваемые альтернативы (cost estimation for alternatives under comparison). На основании приведённых выше стоимостных показателей, частоты мониторинга уровня глюкозы в крови, заработной платы работника в пересчёте на 1 день, численности симулируемой группы в 100 пациентов, и характеристик исследуемой практики был произведён расчёт стоимости одного дня мони-

торинга уровня глюкозы для реальной клинической практики (базового сценария, с широким применением глюкометров) и практики без применения глюкометров (сценария сравнения).

Для этого сначала был произведён расчёт затрат на 1 пациента за 1 день работы, который представлен в табл. 3.

Уже на этом этапе заметно, что сценарий, предполагающий активное использование глюкометров, обладает существенным преимуществом.

Расчёт показателя минимизации затрат (calculation of cost minimization indicator). На основании вышеприведённых результатов был произведён анализ минимизации затрат, в ходе которого рассчитывался показатель минимизации затрат. Расчёт проводился по следующей формуле [16, 17]:

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где *CMA* — абсолютная разница в затратах исследуемых сценариев;

Отрицательная величина CMA указывает на возникновение экономии (снижение затрат) в рамках базового сценария (рациональное использование лабораторных комплексов + глюкометры)

DC₁ — прямые медицинские затраты в базовом сценарии;

DC₂ — прямые медицинские затраты в сценарии сравнения.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Результаты моделирования и анализа минимизации затрат / Modelling and cost minimization analysis results. На основании приведённых выше расчётов и допущений был выполнен расчёт затрат ЛПУ за 1 год и за 5 лет (с учётом дисконтирования и амортизации), с последующим анализом минимизации затрат. Результат приведён в табл. 4 и 5.

Таким образом, типичная (по данным опроса) схема мониторинга уровня глюкозы крови является ещё и наиболее экономически привлекательной, экономия при её использовании составляет более 45 % в течение первого года и более 60 % за 5 лет.

Основные результаты клинико-экономического анализа и анализа реальной практики мониторинга уровня глюкозы крови (primary results of clinical-economic analysis and analysis of real life practice of blood glucose level monitoring) в госпитальной практике показали, что:

- Не все лечебные учреждения реализуют тандемное использование лабораторных комплексов и глюкометров.
- Однако тандемное использование является наиболее распространённой практикой.
- Анализ минимизации затрат показал, что клинически рациональная практика мониторинга глюкозы является и наиболее привлекатель-

Таблица 2

Глюкометры: расходные материалы и их стоимости

Table 2

Portable Glucose Meters: consumables and costs

Расходные материалы / Consumables	Средняя стоимость (1 набор), руб. / Average cost of 1 set, RUB	Средняя стоимость (в расчёте на 1 анализ), руб. / Average cost per 1 analysis run, RUB
Тест-полоски OneTouch Verio	1 639,77	16,39
Ланцет-скарификатор одноразовый	861,55	0,86
Салфетка проспиртованная стерильная	94,42	0,37
Салфетка сухая стерильная	270,1	0,54

Таблица 3

Расчёт затрат на 1 день мониторинга уровня глюкозы на 1 человека

Table 3

Cost estimation per 1 day of glucose monitoring per 1 patient

Затраты / Costs	Базовый сценарий (глюкометры + рациональное использование лабораторного комплекса), руб. / Baseline scenario, glucose meters + multifunction laboratory systems, tandem use, RUB	Сценарий сравнения (только лабораторные аналитические комплексы), руб. / Comparator scenario, only multifunction laboratory complexes being used, RUB
Затраты на расходные материалы, связанные с использованием глюкометров, руб.	18,18	0
Затраты на расходные материалы, связанные с использованием лабораторных комплексов, руб.	23,75	47,49
Итого расходные материалы, руб.	41,92	47,49
Затраты на медицинский персонал, вовлечённый в процесс сбора анализов (в день), руб.	2 750,00	5 500,00
ВСЕГО, руб.:	2 833,85	5 594,99

Таблица 4

Анализ минимизации затрат: нагрузка в отношении мониторинга глюкозы 100 человек
(при допущении, что число пациентов с потребностью в мониторинге стабильно на протяжении года).
Анализ с горизонтом моделирования 1 год

Table 4

Cost minimization analysis — glucose monitoring burden of 100 patients
(assuming number of patients is stable over the year), analysis with 1-year time horizon

Показатели / Parameters	Базовый сценарий (глюкометры + рациональное использование лабораторного комплекса) / Baseline scenario, glucose meters + multifunction laboratory systems, tandem use	Сценарий сравнения (только лабораторные аналитические комплексы) / Comparator scenario, only multifunction laboratory complexes being used
Всего затраты, руб.	1 166 861	2 171 016
СМА*	-1 004 155 (-46,25 %)	-

Примечание: * СМА — анализ (отрицательное значение указывает на экономию средств в базовом сценарии).

Note: * CMA — cost minimization analysis, negative value indicates that baseline scenario results in cost savings.

ной (тандемное использование позволяет минимизировать нагрузку на сравнительно более дорогие в применении лабораторно-аналитические комплексы) и обеспечивает экономию средств ЛПУ.

Таким образом, была подтверждена гипотеза данного исследования о наличии клинико-эконо-

мического преимущества у практики мониторинга уровня глюкозы, в которой активно задействованы современные глюкометры.

Тандемное использование глюкометров и лабораторных комплексов является экономически рациональным и снижает затраты ЛПУ, не уступая при этом в качестве мониторинга уровня глюкозы у пациентов (т. е. является оптимальной схемой).

Таблица 5

Анализ минимизации затрат: нагрузка в отношении мониторинга глюкозы 100 человек (при допущении, что число пациентов с потребностью в мониторинге стабильно на протяжении года) с учётом амортизации и дисконтирования. Анализ с горизонтом моделирования 5 лет; коэффициент дисконтирования 5 %

Table 5

Cost minimization analysis — glucose monitoring burden of 100 patients (assuming number of patients is stable over the year), including amortization and discounting analysis with 5-year time horizon, discounting coefficient 5 %

Показатели / Parameters	Базовый сценарий (глюкометры + рациональное использование лабораторного комплекса) / Baseline scenario, glucose meters + multifunction laboratory systems, tandem use	Сценарий сравнения (только лабораторные аналитические комплексы) / Comparator scenario, only multifunction laboratory complexes being used
Всего затраты, руб.	4 246 831	8 841 529
СМА	- 5 641 083 (-63,8 %)	-

Примечание: * СМА — анализ (отрицательное значение указывает на экономию средств в базовом сценарии).

Note: * CMA — cost minimization analysis, negative value indicates that baseline scenario results in cost savings.

Анализ чувствительности / Sensitivity analyses

Результаты анализа чувствительности в рамках анализа минимизации затрат (sensitivity analysis outcomes within scope of cost minimization analysis).

Для оценки устойчивости модели к колебаниям ряда положенных в основу расчёта показателей были выполнены анализы чувствительности к:

- изменению стоимости расходных материалов глюкометров (+ 10 %) и лабораторных комплексов (- 10 %);
- колебаниям заработной платы персонала (минимальные и максимальные значения, опубликованные в использованных источниках [11, 12]), с горизонтом анализа в 5 лет.

Также был выполнен анализ за 1 год без учёта дисконтирования и амортизации для оценки влияния допущений в отношении этих процессов. Результаты приведены в таблицах 6–9.

Полученные анализы чувствительности указывают, что модель устойчива к изменениям положенных в её основу значений, включая зарплату медицинского персонала (оказывающую наибольшее влияние на абсолютную величину затрат), а также выбор способа амортизации и ставки дисконтирования. Существенное преимущество сценария с использованием глюкометров наблюдается как при расчёте на 5 лет с учётом дисконтирования и амортизации, так и в упрощённом расчёте на 1 год без амортизации и дисконтирования.

Выводы / Conclusions

Настоящее клинико-экономическое исследование, проведённое совместно с опросом для оценки реально существующих подходов к мониторингу уровня глюкозы крови в РФ, показало, что клинически рациональная схема, предполагающая тандемное использование лабораторных аналитических

комплексов и современных глюкометров, обладает наибольшей распространённостью среди опрошенных медицинских учреждений. Однако обращает на себя внимание, что в реальных условиях в меньшинстве опрошенных учреждений присутствует и практика, не предполагающая активное использование современных глюкометров.

Клинико-экономическое исследование, включавшее анализ затрат и анализ минимизации затрат показало, что схема с тандемным использованием лабораторных комплексов и современных глюкометров обладает существенным экономическим преимуществом (более 60 % за 5 лет). Анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученного результата.

Данные результаты подчёркивают важность донесения преимуществ современных глюкометров до организаторов здравоохранения, так как ещё более широкое внедрение данной технологии в медицинскую практику является не только клинически рациональным, но и экономически оптимальным, и обеспечивает существенную экономию средств бюджета ЛПУ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Исследование было профинансировано ООО «ЛайфСкан Раша», однако это не повлияло на результаты.

Conflict of interest. The study was funded by LifeScan Russia LLC, but this did not affect to the results.

Участие авторов. Чеберда А. Е. — концепция исследования, литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи; Белоусов Д. Ю. — анализ, редактирование статьи, согласование статьи.

Participation of authors. Cheberda AE — research concept, literary search, analysis, calculations, article writing; Belousov DYU — analysis, article editing, article approval.

Таблица 6

Анализ чувствительности анализа минимизации затрат
(минимальная зарплата сестринского персонала 21 900 руб.), нагрузка в отношении мониторинга глюкозы у 100 человек (при допущении, что число пациентов с потребностью в мониторинге стабильно на протяжении года).
Анализ с горизонтом моделирования 5 лет; коэффициент дисконтирования 5 %

Table 6

Sensitivity analysis for cost minimization (minimum nursing personnel salaries, 21 900 RUB), — glucose monitoring burden of 100 patients (assuming number of patients is stable over the year), including amortization and discounting analysis with 5-year time horizon, discounting coefficient 5 %

Показатели / Parameters	Базовый сценарий (глюкометры + рациональное использование лабораторного комплекса) / Baseline scenario, glucose meters + multifunction laboratory systems, tandem use	Сценарий сравнения (только лабораторные аналитические комплексы) / Comparator scenario, only multifunction laboratory complexes being used
Всего затраты, руб.	1 716 160	3 780 187
СМА*	-2 534 083 (-67 %)	-

Примечание: * СМА — анализ (отрицательное значение указывает на экономию средств в базовом сценарии).

Note: * CMA — cost minimization analysis, negative value indicates that baseline scenario results in cost savings.

Таблица 7

Анализ чувствительности анализа минимизации затрат
(максимальная зарплата сестринского персонала 93 600 руб.), нагрузка в отношении мониторинга глюкозы у 100 человек (при допущении, что число пациентов с потребностью в мониторинге стабильно на протяжении года).
Анализ с горизонтом моделирования 5 лет; коэффициент дисконтирования 5 %

Table 7

Sensitivity analysis for cost minimization (maximum nursing personnel salaries, 93 600 RUB), — glucose monitoring burden of 100 patients (assuming number of patients is stable over the year), including amortization and discounting analysis with 5-year time horizon, discounting coefficient 5 %

Показатели / Parameters	Базовый сценарий (глюкометры + рациональное использование лабораторного комплекса) / Baseline scenario, glucose meters + multifunction laboratory systems, tandem use	Сценарий сравнения (только лабораторные аналитические комплексы) / Comparator scenario, only multifunction laboratory complexes being used
Всего затраты, руб.	6 777 502	13 902 870
СМА*	-8 748 083 (-62,9 %)	-

Примечание: * СМА — анализ (отрицательное значение указывает на экономию средств в базовом сценарии).

Note: * CMA — cost minimization analysis, negative value indicates that baseline scenario results in cost savings.

Таблица 8

Анализ чувствительности анализа минимизации затрат
(повышение стоимости расходных материалов глюкометров на 10 %), нагрузка в отношении мониторинга глюкозы у 100 человек (при допущении, что число пациентов с потребностью в мониторинге стабильно на протяжении года).
Анализ с горизонтом моделирования 5 лет; коэффициент дисконтирования 5 %

Table 8

Sensitivity analysis for cost minimization (portable glucose meter consumable costs raised by 10 %), glucose monitoring burden of 100 patients (assuming number of patients is stable over the year), including amortization and discounting analysis with 5-year time horizon, discounting coefficient 5 %

Показатели / Parameters	Базовый сценарий (глюкометры + рациональное использование лабораторного комплекса) / baseline scenario, glucose meters + multifunction laboratory systems, tandem use	Сценарий сравнения (только лабораторные аналитические комплексы) / comparator scenario, only multifunction laboratory complexes being used
Всего затраты, руб.	4 252 221	8 841 529
СМА*	-5 634 466 (-63,7 %)	-

Примечание: * СМА — анализ (отрицательное значение указывает на экономию средств в базовом сценарии).

Note: * CMA — cost minimization analysis, negative value indicates that baseline scenario results in cost savings.

Таблица 9

Анализ чувствительности анализа минимизации затрат (снижение стоимости расходных материалов лабораторного комплекса на 10 %), нагрузка в отношении мониторинга глюкозы у 100 человек (при допущении, что число пациентов с потребностью в мониторинге стабильно на протяжении года).
Анализ с горизонтом моделирования 5 лет; коэффициент дисконтирования 5 %

Table 9

Sensitivity analysis for cost minimization (multifunction laboratory complex consumables cost reduced by 10 %), glucose monitoring burden of 100 patients (assuming number of patients is stable over the year), including amortization and discounting analysis with 5-year time horizon, discounting coefficient 5 %

Показатели / Parameters	Базовый сценарий (глюкометры + рациональное использование лабораторного комплекса) / Baseline scenario, glucose meters + multifunction laboratory systems, tandem use	Сценарий сравнения (только лабораторные аналитические комплексы) / Comparator scenario, only multifunction laboratory complexes being used
Всего затраты	4 239 791	8 827 448
СМА*	-5 632 439 (-63,8 %)	-

Примечание: * СМА — анализ (отрицательное значение указывает на экономию средств в базовом сценарии).

Note: * CMA — cost minimization analysis, negative value indicates that baseline scenario results in cost savings.

Таблица 10

Анализ чувствительности анализа минимизации затрат за 1 год без учёта дисконтирования и амортизации

Table 10

Sensitivity analysis for cost minimization — analysis for time horizon of 1 year, without amortization or discounting

Показатели / Parameters	Базовый сценарий (глюкометры + рациональное использование лабораторного комплекса) / Baseline scenario, glucose meters + multifunction laboratory systems, tandem use	Сценарий сравнения (только лабораторные аналитические комплексы) / Comparator scenario, only multifunction laboratory complexes being used
Всего затраты	1 031 521	2 036 575
СМА*	-1 005 055 (-49,35 %)	-

Примечание: * СМА — анализ (отрицательное значение указывает на экономию средств в базовом сценарии).

Note: * CMA — cost minimization analysis, negative value indicates that baseline scenario results in cost savings.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Чеберда Алексей Евгеньевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aecheberda@HealthEconomics.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8201-7321>

SPIN-код: 6912-3783

к. м. н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Белоусов Дмитрий Юрьевич

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

SPIN-код: 6067-9067

генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Cheberda Alexey E.

Corresponding author

e-mail: aecheberda@HealthEconomics.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8201-7321>

SPIN code: 6912-3783

Cand. Sci. Med, MBA, Executive Director, LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Belousov Dmitry Yu.

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

SPIN code: 6067-9067

General Director of LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Список литературы / References

1. Анциферов М. Б., Демидов Н. А., Калашникова М. Ф., Духарева О. В., Викулова О. К., Шестакова М. В. Динамика основных эпидемиологических показателей у пациентов с сахарным диабетом, проживающих в Москве (2013–2018). *Сахарный диабет*. 2020;23(2):113–24. [Antsiferov M. B., Demidov N. A., Kalashnikova M. F., Duhareva O. V., Vikulova O. K., Shestakova M. V. The dynamics of the main epidemiological indicators among living in Moscow patients with diabetes mellitus (2013–2018). *Diabetes mellitus*. 2020;23(2):113–24. (In Russ).]. doi: 10.14341/DM11374
2. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019;62(9):1550–60. doi: 10.1007/s00125-019-4926-x
3. Chase-Vilchez AZ, Chan IHY, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for incident peripheral arterial disease in women compared to men: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):151. doi: 10.1186/s12933-020-01130-4
4. Deischinger C, Dervic E, Leutner M, Kosi-Trebotić L, Klimek P, Kautzky A, Kautzky-Willer A. Diabetes mellitus is associated with a higher risk for major depressive disorder in women than in men. *BMJ Open Diabetes ResCare*. 2020;8(1):e001430. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001430
5. Klonoff DC. Improved Outcomes from Diabetes Monitoring: The Benefits of Better Adherence, Therapy Adjustments, Patient Education, and Telemedicine Support. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(3):486–90. doi: 10.1177/193229681200600301
6. Moser EG, Crew LB, Garg SK. Role of continuous glucose monitoring in diabetes management. *Avances en Diabetología*. 2010;26(2):73–8. doi: 10.1016/S1134-3230(10)62002-9
7. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. — 9-й выпуск (дополненный). — М., 2019. — 2016 с. [Clinical recommendations. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th Edition (revised). Moscow, 2019. (In Russ).]. doi: 10.14341/DM221S1
8. Setford S, Phillips S, Grady M. Evidence From a Long-Term, Systematic Post-Market Surveillance Program: Clinical Performance of a Hematocrit-Insensitive Blood Glucose Test Strip. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(1):67–75. doi: 10.1177/1932296819826968
9. Le HT, Rice MJ. Several Steps Forward: A New Meter for Multiple Patient Use. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(2):399–401. doi: 10.1177/193229681300700216
10. Куликов А. Ю., Бабий В. В. Фармакоэкономический анализ использования глюкометра «Контур ТС» в лечении больных сахарным диабетом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(4):53–8. [Kulikov AU, Babiy VV. Pharmacoeconomic analysis of blood glucose meter Contour TS in diabetes treatment. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2013;6(4):53–8. (In Russ).].
11. Портал Информационной Поддержки Работников ЛПУ «ЗДРАВ» [Электронный ресурс]. [Portal Informacionnoj Podderzhki Rabotnikov LPU “ZDRAV” [Electronic resource]. (In Russ).]. URL: <https://www.zdrav.ru/articles/4293661125-19-m10-21-zarplata-medsestry> (дата обращения: 22.04.2021).
12. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. [Federal State Statistics Service [Electronic resource]. (In Russ).]. URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения: 29.04.2021).
13. ГОСТ Р ИСО 15197-2015 [Электронный ресурс]. [GOST R ISO 15197-2015. [Electronic resource]. (In Russ).]. URL: <http://www.gks.ru/>. URL: <https://pdf.standartgost.ru/catalog/Data2/1/4293764/4293764268.pdf> (дата обращения: 09.09.2021).
14. Постановление Правительства РФ от 01.01.2002 № 1 «О классификации основных средств, включаемых в амортизационные группы». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 01.01.2002 N 1 “O klassifikacii osnovnyh sredstv, vkluchaemyh v amortizacionnye grupy.” (In Russ).].
15. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002. [Industry Standard «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya»: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 27.05.2002 No. 163 together with OST 91500.14.0001-2002. (In Russ).].
16. Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм [Электронный ресурс] / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К. — Москва: Издательство ОКИ, 2019. — 252 с. — ISBN 978-5-4465-2555-3. [Inclusion of medicines in restrictive lists: a step-by-step algorithm [Electronic resource] / under the general ed. by Belousov DYU, Zyryanov SK. Moscow: Publishing OKI. (In Russ).]. URL: <https://clck.ru/Y6Jqb>.
17. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю. Основы фармакоэкономических исследований: учебное пособие. — М.: Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ, 2000. [Belousov YUB, Belousov DYU. Osnovy farmakoekonomicheskikh issledovaniy: uchebnoe posobie. Moscow: Nacional'nyy fond sodejstviya nauchnym i klinicheskim issledovaniyam pri RGMU, 2000. (In Russ).].



20

Лет работы

230+

Исследований

220+

Публикаций

38

Партнёров

Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



Фармакоэкономический анализ

- анализ "затраты-эффективность"
- анализ "затраты-полезность"
- анализ "минимизации затрат"
- анализ влияния на бюджет



Разработка моделей в MS Excel

- модель "дерево решений"
- модель Маркова
- гибридная модель
- калькулятор



Подготовка досье на включение в

- перечень ЖНВЛП
- перечень ВЗН
- минимальный ассортимент

Также Центр занимается:

- оценкой технологий здравоохранения
- фармакоэпидемиологическими исследованиями
- изучением качества жизни, связанного со здоровьем
- неинтервенционными исследованиями

По вопросам сотрудничества обращаться к:



Белоусов Дмитрий Юрьевич

Генеральный директор
+ 7 (926) 568-17-35
clininvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич

Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aecheberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна

Финансовый директор
+ 7 (916) 986-04-65
eva88@list.ru